

**MÁRIO C. VIEIRA**

**DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE DE REFLUXO EM LACTENTES:  
A HISTOLOGIA DO ESÔFAGO DISTAL COMPLEMENTA A ENDOSCOPIA  
DIGESTIVA ALTA**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Interna, do  
Setor de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal do Paraná, como requisito parcial à  
obtenção do grau acadêmico de Mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. Rogério Andrade  
Mulinari**

**Co-orientador: Prof. Dr. Julio César Pisani**

**CURITIBA**

**2003**

Vieira, Mário César

Diagnóstico de esofagite de refluxo em lactentes : a histologia do esôfago distal complementa a endoscopia digestiva alta / Mário César Vieira. - Curitiba, 2003.

p.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Endoscopia. 2. Histologia. 3. Esofagite de refluxo. 4. Lactentes. 5. Universidade Federal do Paraná. I. Título.

NLMC: WI.141



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna  
= Mestrado e Doutorado =

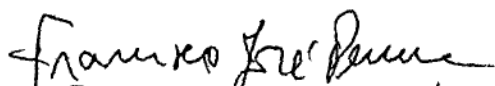
---

## **PARECER**

**PARECER CONJUNTO** dos Professores **Dr. Francisco José Penna, Dr. Evaldo Macedo Filho e Dr. Rogério Andrade Mulinari**, sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por **Mário César Vieira**, intitulada: **"DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE DE REFLUXO EM LACTENTES: A HISTOLOGIA DO ESÔFAGO DISTAL COMPLEMENTA A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA"**

A Banca Examinadora considerou que **Mário César Vieira**, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo lhe **Conceito "A"**, correspondente ao **Grau "10"**, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **MESTRE**, conferido pelo **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições

Curitiba, 07 de novembro de 2.003.

  
Professor Dr. Francisco José Penna

  
Professor Dr. Evaldo Macedo Filho

  
Professor Dr. Rogério Andrade Mulinari

À Eloisa e Gabriela, pelo apoio incondicional e compreensão.  
Aos meus pais, pelo incentivo e exemplo de vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Rogério Mulinari, pela oportunidade e valiosa orientação.

Ao Professor Dr. Julio César Pisani, pela orientação, amizade e apoio contínuos.

Ao Professor Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, pela receptividade e confiança demonstradas e pelo entusiasmo na organização da pós-graduação.

A Dra. Elizabeth S. Gugelmin pela avaliação histológica, disponibilidade e boa vontade no atendimento de nossas solicitações.

Ao Dr. Guilherme Gomes pela colaboração na discussão da análise estatística e pelas sugestões na elaboração do trabalho.

Ao Dr. Evaldo D. Macedo Fº pelo incentivo, companheirismo e apoio.

A Srta. Salete Pelanda, pela paciência e contribuição na interpretação da análise estatística.

Aos colegas, funcionários e residentes do Hospital Pequeno Príncipe pela compreensão e paciência durante a realização deste trabalho.

A todos meus familiares e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho.

## SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE QUADROS**

**LISTA DE FIGURAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1.OBJETIVO.....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
Refluxo Gastroesofágico .....	4
2.1. Fisiopatologia .....	5
2.2. Epidemiologia .....	8
2.3. Manifestações Clínicas .....	10
2.4. Abordagem diagnóstica.....	13
2.5. Esofagite de Refluxo.....	15
2.5.1. Endoscopia .....	16
2.5.2. Histologia .....	18
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
3.1. Radiologia .....	25
3.2. Endoscopia.....	25
3.3. Histologia.....	27
3.4. Análise Estatística .....	28
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
4.1. Características dos Pacientes .....	31
4.2. Comparação entre os Métodos Diagnósticos .....	31
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>55</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DRGE	- Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	- Endoscopia Digestiva Alta
EED	- Radiografia contrastada de Esôfago, Estômago e Duodeno
EEI	- Esfíncter Esofágico Inferior
EES	- Esfíncter Esofágico Superior
ER	- Esofagite de Refluxo
HE	- Hematoxilina - Eosina
PAS	- Ácido Periódico de Schiff
RGE	- Refluxo Gastroesofágico

## LISTA DE TABELAS

1 - SINTOMAS .....	31
2 - DIAGNÓSTICO OBTIDO PELA ENDOSCOPIA.....	31
3 - DIAGNÓSTICO OBTIDO PELA HISTOLOGIA .....	32
4 - COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO (presença ou ausência de esofagite) .....	32
5 - COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO (graus de esofagite) .....	32
6 - TESTE DE INDEPENDÊNCIA ENTRE EDA NORMAL E GRAU I X HISTOLOGIA NORMAL E GRAU I .....	33
7 - TESTE DE INDEPENDÊNCIA ENTRE EDA GRAUS I e II X HISTOLOGIA GRAUS I e II .....	34



## **LISTA DE QUADROS**

1 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE ESOFAGITE (TYTGAT).....	26
2 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE ESOFAGITE .....	28

## LISTA DE FIGURAS

1 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE ESOFAGITE (TYTGAT).....	26
2 - HISTOLOGIA DO ESÔFAGO DISTAL.....	28
3 - COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO (GRAUS DE ESOFAGITE).....	33

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi o de validar os achados no exame de endoscopia digestiva alta (EDA) contra a histologia do esôfago distal para o diagnóstico da esofagite de refluxo (ER) em lactentes. Analisaram-se os prontuários de 684 pacientes encaminhados para exame de endoscopia digestiva alta e investigação de ER no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. Foram incluídos os pacientes com idade inferior a 12 meses e suspeita de esofagite de refluxo, submetidos a EDA e biopsia de esôfago que não utilizaram medicamentos inibidores ou neutralizadores de secreção ácido-péptica. Foram excluídos aqueles com doenças neuromusculares levando a atraso psicomotor; portadores de anormalidades anatômicas congênitas, lesões cáusticas ou cirurgia prévia no esôfago e que não preencheram os critérios de inclusão. Foram selecionados 167 pacientes (88 do sexo masculino e 79 do sexo feminino) para o estudo. A idade variou de 38 a 364 dias com média de 190 ( $\pm$  91,9) dias, e mediana de 169 dias. Houve apenas um observador para cada método diagnóstico utilizado. A associação entre as variáveis nominais (presença ou ausência de esofagite) e ordinais (graus de esofagite) foi analisada através da correlação entre os resultados da EDA e histologia. A comparação dos resultados foi elaborada por meio dos cálculos do testes qui quadrado e exato de Fisher, da sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo e da razão de verossimilhança para testes positivo e negativo (RVTP e RVTN). Adicionalmente, foram realizados testes de independência entre os diferentes graus de esofagite determinados pela endoscopia e histologia. Os resultados demonstraram que o exame endoscópico, quando comparado com a análise histológica apresentou sensibilidade de 45%, especificidade de 71%, valores preditivos positivo de 89% e negativo de 21%, acurácia de 50% e razão de verossimilhança para teste positivo e negativo de 1,59 e 0,77 respectivamente. Também foi verificado que houve baixa correlação entre os achados endoscópicos e histológicos de esofagite quando a EDA foi normal e na esofagite grau I ( $p = 0,10$ ). A aparência endoscópica normal do esôfago falhou em identificar 76 (79,2%) dos 96 pacientes com esofagite histológica. Por outro lado, entre os 66 pacientes com esofagite grau I na EDA, 8 (12,1%) não apresentaram alterações histológicas. Concluiu-se que a EDA não se correlacionou com a histologia, em especial quando o exame é normal ou na esofagite grau I, e que não se justifica sua realização sem biopsia em lactentes.

## ABSTRACT

The aim of this study was to validate the endoscopic findings with the histologic features of the distal esophageal mucosa for the diagnosis of reflux esophagitis in infants. The data records of 684 children suspected of having reflux esophagitis referred for upper gastrointestinal endoscopy, between January 1995 and December 2000 were retrospectively reviewed. Patients aged 12 months or less, who underwent upper gastrointestinal endoscopy with esophageal biopsy, and who were not using antacids or acid suppressant drugs were included. Patients were excluded of the study if they had neuromuscular disorders, congenital disorders of the esophagus, caustic lesions or previous esophageal surgery. One hundred and sixty seven infants were selected for the study. There were 88 (52.69%) boys and 79 (47.3%) girls. The mean age at the time of endoscopy was 190.1 days and the median age was 169 days, with a range from 38 to 364 days (SD 91.99 days). There was a single examiner for each diagnostic method. The association between nominal (presence or absence of esophagitis) and ordinal (grades of esophagitis) variables was analyzed through a correlation between the results of endoscopic findings and histology. The comparison of results was elaborated using the standard Chi-square test; Fisher's exact test; test for sensitivity, specificity and accuracy; positive and negative predictive values and; likelihood ratio for positive and negative test. Independent comparisons between different endoscopic and histologic findings were performed. Results showed that endoscopy when compared with histologic analysis had: a sensitivity of 45%, specificity of 71%, positive and negative predictive value of 89% and 21% respectively, accuracy of 50% and likelihood ratio for a positive and negative test of 1.59 and 0.77 respectively. Additionally, this study demonstrated that there was a poor correlation between endoscopic and histologic findings when endoscopy was normal or when endoscopic grade I esophagitis was observed ( $p = 0.10$ ). A normal appearance of the esophagus failed in identifying 76 (79.2%) of 96 patients with histologic esophagitis. Conversely, amongst 66 patients with endoscopic grade I esophagitis, 8 (12.1%) had a normal histology. We concluded that there was a poor correlation between endoscopy and histology, particularly when the exam is normal and in grade I esophagitis, and that it is not justified to perform an endoscopy without biopsy in infants.

## 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) definido como a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago é um fenômeno fisiológico que ocorre em indivíduos saudáveis de todas as idades. A doença do RGE (DRGE) referindo-se àquela situação em que há sintomas ou alterações histológicas associadas, é um dos distúrbios gastrointestinais mais comuns e vem despertando um interesse crescente no atendimento de pacientes pediátricos (WIENBECK & BARNET, 1989; VANDENPLAS & SACRÉ-SMITS, 1987; NELSON et al., 2000).

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento de novos métodos de investigação, houve um grande progresso na compreensão da fisiopatologia e no estabelecimento de critérios de avaliação e tratamento, do RGE. Este progresso permitiu a identificação de manifestações clínicas antes não associadas ao RGE, e chamou a atenção para sua complexidade. Recentemente, tem-se atribuído ao RGE o papel de fator causal de uma variedade de sintomas em crianças entre os quais, irritabilidade, recusa alimentar e anemia (ORENSTEIN, 1992; NELSON et al., 2000).

A esofagite de refluxo (ER) é associada ao aumento da exposição do esôfago ao ácido. É difícil diagnosticá-la somente por achados clínicos em lactentes que são incapazes de relatar os clássicos sintomas encontrados em crianças maiores e adultos – odinofagia e pirose. Estes pacientes podem apresentar sintomas sugestivos como irritabilidade, recusa alimentar, disfagia e anemia, ou mesmo serem assintomáticos. Na maioria das vezes, o diagnóstico é clínico e a interpretação dos achados radiológicos pode levar a tratamento farmacológico desnecessário, uma vez que a presença de RGE não implica que o mesmo seja patológico (VANDENPLAS et al., 1994).

### 1.1. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi o de validar os resultados do exame de endoscopia digestiva alta contra a histologia do esôfago distal no diagnóstico da esofagite de refluxo em lactentes.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

O RGE foi descrito como entidade patológica em crianças na década de 50, quando o pediatra britânico Ivo Carré relatou um grupo de lactentes vomitadores apresentando o que foi denominado de “estômago torácico parcial”. Este achado correspondeu a pequenas hérnias hiatais observadas ao exame radiológico, em pacientes com doença grave (80% apresentaram ao menos um episódio de hematêmese) (CARRÉ, 1959). Desde aquela época já houve muito debate quanto ao conceito da hérnia hiatal ser a causa principal do RGE, e adotou-se o termo “calasia” referindo-se à hipotonia estática do esfíncter esofágico inferior (ORENSTEIN, 1991).

O termo RGE descreve o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago. Pode referir-se a uma condição crônica ou a um único episódio, e tem conotação tanto fisiológica quanto patológica. Nas últimas décadas, com o desenvolvimento de novos métodos de investigação, houve um grande progresso na compreensão da fisiopatologia e no estabelecimento de critérios de avaliação e tratamento do RGE. Este progresso permitiu a identificação de uma série de manifestações clínicas antes não associadas ao RGE, e chamou a atenção para sua complexidade (ORENSTEIN, 1992). O RGE definido como a passagem de conteúdo gástrico para o esôfago, é um fenômeno fisiológico normal que ocorre em indivíduos saudáveis (VANDENPLAS et al., 1991). A maioria dos episódios são curtos, assintomáticos e não passam do esôfago distal. Regurgitação, definida como a passagem do conteúdo refluído através da orofaringe, é comum durante a infância ocorrendo em 50% dos lactentes nos primeiros três meses de vida, em 67% aos quatro meses, e em 5 a 10% daqueles entre os 10 e 12 meses (NELSON et al., 2000).

É importante a diferenciação entre RGE fisiológico e patológico. Indivíduos saudáveis não se diferenciam de indivíduos doentes pela presença ou ausência de refluxo, mas pela frequência, intensidade e sintomas associados (BALLISTRERI & FARELL, 1983).

A determinação de uma relação causal para os sintomas é também difícil, uma vez que há muitas situações onde esta relação é cíclica e o fator original inicial não é identificado. O RGE causa esofagite, que altera a motilidade predispondo a perpetuação do evento. O refluxo causa doença respiratória que leva a alteração na



## 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) definido como a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago é um fenômeno fisiológico que ocorre em indivíduos saudáveis de todas as idades. A doença do RGE (DRGE) referindo-se àquela situação em que há sintomas ou alterações histológicas associadas, é um dos distúrbios gastrointestinais mais comuns e vem despertando um interesse crescente no atendimento de pacientes pediátricos (WIENBECK & BARNET, 1989; VANDENPLAS & SACRÉ-SMITS, 1987; NELSON et al., 2000).

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento de novos métodos de investigação, houve um grande progresso na compreensão da fisiopatologia e no estabelecimento de critérios de avaliação e tratamento do RGE. Este progresso permitiu a identificação de manifestações clínicas antes não associadas ao RGE, e chamou a atenção para sua complexidade. Recentemente, tem-se atribuído ao RGE o papel de fator causal de uma variedade de sintomas em crianças entre os quais, irritabilidade, recusa alimentar e anemia (ORENSTEIN, 1992; NELSON et al., 2000).

A esofagite de refluxo (ER) é associada ao aumento da exposição do esôfago ao ácido. É difícil diagnosticá-la somente por achados clínicos em lactentes que são incapazes de relatar os clássicos sintomas encontrados em crianças maiores e adultos – odinofagia e pirose. Estes pacientes podem apresentar sintomas sugestivos como irritabilidade, recusa alimentar, disfagia e anemia, ou mesmo serem assintomáticos. Na maioria das vezes, o diagnóstico é clínico e a interpretação dos achados radiológicos pode levar a tratamento farmacológico desnecessário, uma vez que a presença de RGE não implica que o mesmo seja patológico (VANDENPLAS et al., 1994).

### 1.1. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi o de validar os resultados do exame de endoscopia digestiva alta contra a histologia do esôfago distal no diagnóstico da esofagite de refluxo em lactentes.

relação da pressão tóraco-abdominal, necessidade de terapias e medicamentos, que podem resultar em aumento no número e duração dos episódios (HILLEMEIER et al., 1983). Tem-se procurado nos últimos anos estabelecer os limites entre o RGE fisiológico e patológico e recentemente introduziu-se o termo “Doença do RGE” (DRGE) referindo-se àquela situação em que há sintomas ou alterações histológicas associadas (RUDOLPH et al., 2001).

## 2.1. Fisiopatologia da DRGE -

A DRGE ocorre quando há uma desproporção no equilíbrio entre um número de fatores que podem contribuir para a diminuição ou aumento do refluxo (fatores agressivos e defensivos). Estes fatores incluem: a depuração esofagiana; a resistência da mucosa; a pressão do EEI; o comprimento do esôfago abdominal; a posição do esfíncter; o volume, composição e esvaziamento do conteúdo gástrico; e a pressão abdominal (VANDENPLAS et al. 1994).

### 2.1.1. Frequência -

Quando o mecanismo anti-refluxo é inadequado, a frequência do RGE aumenta. Inicialmente as observações referentes à fisiopatologia do RGE se concentraram na baixa pressão estática do EEI. Este aspecto, atualmente é mais complexo do que se imaginava, uma vez que esofagite grave pode ser a causa ou consequência da diminuição da pressão no EEI. A baixa pressão no EEI raramente é a causa primária de DRGE, apesar de ser um importante fator de perpetuação da mesma (DENT et al., 1981).

O diafragma crural e ligamento freno-esofágico são responsáveis pelo tônus do EEI acomodando-o durante a inspiração (MARINO et al., 1988), esforço físico e toda vez que a competência do esfíncter é ameaçada. O EEI pode estar deslocado por um segmento esfíncteriano abdominal muito curto (HERBST et al., 1979) ou por um esfíncter intratorácico (BOIX-OCHOA, 1986). Esta função do diafragma explica porque os indivíduos com hérnia hiatal de deslizamento têm aumento na incidência de DRGE, uma vez que a crura não envolve o EEI durante a contração abdominal (SLOAN et al., 1992).

O ângulo entre o esôfago e o fundo também contribui para a competência do esfíncter. Quando o ângulo é agudo, a pressão do fundo tende a comprimir o

esfíncter e reforçar sua ação. Se o ângulo é obtuso, este mecanismo é ineficiente, e o refluxo ocorre mais facilmente (VANDENPLAS & HEYMANS, 1992).

Em lactentes a pressão do EEI é menor que em adultos e acredita-se que há um amadurecimento gradual nos primeiros três meses de vida, na maioria das vezes relacionados à idade pós-natal (KENIGSBERG et al., 1981). Em lactentes prematuros, o EEI é mais imaturo ou ausente. Há uma forte correlação entre pressão efetiva deste esfíncter e idade gestacional, mas não com idade pós-natal. A maturação pós-natal está associada com o aumento da massa muscular e um aumento na sensibilidade do músculo a gastrina (BOIX - OCHOA & CANALS, 1976).

Na presença de hérnia hiatal o RGE pode ocorrer pelo fato de o segmento de esfíncter abdominal estar muito curto ou ausente; estar cercado de pressão intratorácica negativa; ou pela abolição do ângulo agudo (BOIX-OCHOA, 1986).

O RGE raramente ocorre durante o relaxamento do EEI acompanhado por uma onda peristáltica normal. Enquanto a pressão de repouso do EEI é importante, os relaxamentos transitórios (RTEEI) foram identificados como os mediadores mais importantes dos episódios de RGE com o desenvolvimento de equipamentos eficientes para a monitoração contínua da pressão do esfíncter (DODDS et al., 1982). RTEEI são aqueles que não são induzidos por peristalse esofágica, mas ocorrem de forma autonômica; sendo o nervo vago um dos mediadores responsáveis por estes relaxamentos inapropriados (DENT, 1976). Estes achados também foram demonstrados em crianças (CUCCHIARA et al., 1988; OMARI et al., 1998; WERLIN et al., 1980; DENT et al., 1981).

Outras alterações fisiológicas podem mudar a frequência de RGE. O papel do retardo no esvaziamento gástrico e do aumento da secreção ácida na fisiopatologia do RGE ainda não está claro. Aumento de volume do conteúdo gástrico por excesso de alimentação (SUTPHEN & DILLARD, 1988), aumento da secreção gástrica (SUTPHEN & DILLARD, 1986), retardo no esvaziamento gástrico, ou refluxo duodenogástrico deixam o conteúdo disponível no estômago por mais tempo. Lactentes com refluxo refratário ou grave têm esvaziamento mais lento (HILLEMEIER et al., 1981).

Um aumento transitório na pressão intra-abdominal é responsável por aproximadamente 17% dos episódios de RGE em adultos. Apesar de parecer lógico

que a pressão intra-abdominal seja um fator importante para o RGE, isto tem sido pouco estudado (DODDS, et al., 1976).

### **2.1.2. Duração -**

O índice de depuração esofagiana determina a duração da exposição do esôfago ao material refluído. A ação da gravidade, peristalse e saliva são componentes dos mecanismos de depuração esofágica, que estão reduzidos de forma significativa durante o sono (SONDHEIMER, 1989).

A gravidade promove depuração esofagiana, particularmente de líquidos, na posição ereta. Apesar de contribuir pouco quando o peristaltismo é normal, pode exercer seu papel quando há deficiência neste mecanismo, que ocorre na presença de esofagite (HELM et al., 1983).

A peristalse é essencial para a depuração do conteúdo esofagiano. Pacientes com esofagite grave podem apresentar ondas peristálticas incompletas e de baixa pressão permitindo o escape retrógrado de conteúdo gástrico (CUCCHIARA et al., 1988).

O fluxo de saliva rica em bicarbonato (*waterbrash*) que ocorre durante a acidificação do esôfago contribui de duas maneiras para a depuração esofagiana. O mais óbvio destes passos é a neutralização do ácido residual após a depuração peristáltica. A segunda contribuição da salivagem estimulada pelo refluxo é a de desencadear mais ondas peristálticas primárias, levando saliva para o esôfago. A produção de saliva está reduzida durante o sono, e quando ocorre o RGE há exposição prolongada do esôfago ao ácido. Isto sugere que este excesso de produção de saliva seja um sintoma de RGE, e também um mecanismo de defesa natural para as complicações (HELM et al., 1987; DUTTA et al., 1992).

Apesar da maioria dos indivíduos apresentar episódios esporádicos de RGE, normalmente não se desenvolve lesão esofágica. A capacidade de resistência da mucosa varia entre os indivíduos (ORENSTEIN, 1994).

### **2.1.3. Composição do material refluído -**

A composição do material refluído para o esôfago é um fator importante que determina o desenvolvimento e a gravidade da DRGE. Quando há mais ácido, pepsina e outros produtos duodenais potencialmente lesivos, o refluxo é mais nocivo e a esofagite piora. O ácido clorídrico foi por muito tempo responsabilizado como um componente importante do material refluído. O grau de esofagite tem sido associado

ao grau de exposição ao ácido, expressado como “área de curva com pH abaixo de 4” na pH-metria (um dano maior ocorre em pH mais baixo) (VANDENPLAS et al., 1989).

A pepsina aparentemente é mais nociva para a mucosa esofagiana do que o ácido (HARMON et al., 1981). Um estudo experimental em animais sugeriu que o ácido clorídrico sem a pepsina produz comparativamente menos lesões (SALO et al., 1983).

O papel do conteúdo duodenal particularmente dos ácidos biliares e tripsina, no desenvolvimento da esofagite foi motivo de controvérsia. Estas substâncias podem causar esofagite na ausência de ácido ou pepsina, como tem sido demonstrado com a ocorrência de esofagite em pacientes com acloridria ou após gastrectomia (MORROW & PASSARO, 1976). A combinação de ácido, pepsina e sais biliares constitui um fator importante para causar esofagite, devido ao aumento na permeabilidade da mucosa para íons de hidrogênio induzido por sais biliares (VANDENPLAS, 1992).

#### **2.1.4. Refluxo induzindo a refluxo -**

A esofagite e a alteração na motilidade esofágica induzem a RGE. Se a submucosa está edemaciada e fibrosada, assim como ocorre na inflamação crônica, o mecanismo de função esfíncteriana é menos eficaz (HILLEMEIER et al., 1983).

Uma vez ocorrido o RGE, o conteúdo gástrico entra em contato com a mucosa esofágica, aumentando a permeabilidade ao ácido e a susceptibilidade a alterações inflamatórias (SAFAIE-SHIRAZI et al., 1975). A inflamação esofágica, mesmo restrita ao esôfago inferior, prejudica a função e pressão no EEI, e favorece o RGE (HILLEMEIER et al., 1983; CUCCHIARA et al., 1986). A inflamação das terminações do vago adjacente diminui a pressão no EEI, favorece o espasmo do piloro e leva a um círculo vicioso de eventos predispondo ao RGE. A relação entre o refluxo ácido causando diminuição tanto na pressão do EEI quanto na amplitude peristáltica, sugere que mecanismos cíclicos possam ocorrer em indivíduos com DRGE permitindo a perpetuação do processo (BOIX-OCHOA, 1986).

#### **2.2. Epidemiologia -**

A incidência e prevalência da DRGE são difíceis de determinar pelo fato de ser uma condição com definição vaga que não pode ser identificada por método não

invasivo. A diversidade dos sintomas que podem ocorrer contribui para este vácuo de informação e os dados descritos devem ser analisados de forma crítica.

A prevalência de RGE patológico em adultos é de 5 a 8% (HEADING, 1989; WIENBECK & BARNET, 1989), que é aproximadamente a mesma frequência observada em lactentes (SACRE & VANDENPLAS, 1989). Os adultos se tornam cada vez mais tolerantes aos sintomas de RGE, que com o tempo são vistos como um problema menor. A prevalência de esofagite de refluxo é estimada de variar entre 2 e 5% da população (WIENBECK & BARNET, 1989).

O RGE sintomático é um dos problemas mais comuns encontrados na prática pediátrica. No entanto, nem todos os lactentes apresentam problemas clínicos necessitando investigação ou tratamento especializado, uma vez que a maioria deles pode ser tratada de forma eficiente por métodos simples. Clinicamente, o RGE pediátrico se apresenta de duas formas: tipo infantil e adulto. O primeiro se torna sintomático nos primeiros meses de vida e melhora clinicamente aos 12 ou 24 meses de idade em pelo menos 80% dos lactentes afetados (CARRÉ, 1979; SHEPHERD et al., 1987).

A regurgitação é o marcador mais comum para identificar o RGE em lactentes. Na ausência de tratamento 10% das crianças desenvolvem complicações (CARRÉ, 1979). Parece lógico que um esôfago cronicamente inflamado que cresceu de aproximadamente 8 a 9 cm em um lactente para 25 a 30 cm em um adulto possa criar uma situação que favoreça a continuidade do RGE na idade adulta (VANDENPLAS, 1992).

Além da diferença na evolução da DRGE em lactentes e adultos, há algumas diferenças na apresentação clínica que podem ser devidas ao amadurecimento evolutivo nas crianças maiores, à duração mais longa do processo e à capacidade de verbalização. O desenvolvimento (amadurecimento) resulta no virtual desaparecimento da regurgitação, apnéia e estridor como manifestação do RGE, mas há um aumento de incidência de asma. O refluxo do tipo adulto pode se desenvolver em indivíduos com história de RGE quando lactentes, porém geralmente aparece com o evento novo em crianças maiores e tende a persistir com períodos de melhora e piora. Aproximadamente 50% dos pacientes afetados assim como os adultos, não melhoraram e requerem tratamento prolongado ou intermitente (TREEM et al., 1991).

### **2.2.1. Grupos com maior incidência de DRGE -**

A DRGE é freqüentemente observada em pacientes com outras doenças. Distúrbios neurológicos estão associados a uma alta prevalência de DRGE, que geralmente persiste após um ano. Aproximadamente 15% das crianças com alterações neurológicas acompanhadas de atraso de desenvolvimento que estão institucionalizadas, têm vômitos recorrentes (SONDHEIMER & MORRIS, 1979). Estes pacientes têm maior tendência ao RGE principalmente se existe escoliose podendo apresentar esofagite e sintomas respiratórios (BYRNE et al., 1983; CADMAN et al., 1978).

A hipotonia leva a posição supina ou inclinada que também pode ser provocativa de episódios de RGE. Crianças com miopatia podem estar predispostas a DRGE pelo fato de haver depuração inadequada dos episódios de refluxo (BEREZIN et al., 1988).

A atresia de esôfago está associada a uma alta incidência de RGE sintomático, que complica o manejo de doenças respiratórias associadas e estenoses (ASHCRAFT et al., 1977). O refluxo pode ocorrer por alteração na motilidade intrínseca; disfunção do EEI relacionada à tração pós-operatória do segmento esofágico inferior; e possivelmente por retardo do esvaziamento gástrico relacionado à lesão vagal cirúrgica (GUO et al., 1997; FONKALSRUD, 1979; NAKAZATO et al., 1986).

Distúrbios que levem à hipotonia ou a manutenção de posição supina prolongada predispoem a refluxo. Lactentes prematuros podem ter mais RGE por este motivo (ORENSTEIN et al., 1983; TORRES et al., 1992).

### **2.3. Manifestações Clínicas -**

Os sintomas de RGE podem ser observados em indivíduos normais, pois nem sempre ocorrerem em circunstâncias patológicas. Muitos sintomas freqüentemente observados em adultos, raramente são observados em lactentes. Estas diferenças são muito provavelmente devidas à incapacidade dos lactentes em expressar tais sintomas (pirose, dor retroesternal) do que a ausência da manifestação.

#### **2.3.1. Vômitos -**

No vômito o material refluído é emitido pela boca com esforço. Vômitos crônicos podem ser decorrentes de anormalidades anatômicas ou funcionais.



A coordenação dos complexos mecanismos que resultam em vômito é efetuada pelo centro do vômito na formação dorso-reticular lateral da medula. Vários tipos de impulsos aferentes e eferentes, e.g. de estímulos visuais, do epitélio olfatório, labirinto, faringe, trato digestivo e geniturinário, podem iniciar o sintoma. O mecanismo de vômito envolve reflexos complexos e está associado a manifestações autonômicas incluindo salivação, palidez, sudorese e taquicardia.

### **2.3.2. Regurgitação -**

A regurgitação é a apresentação clínica mais comum de RGE. Regurgitação é o retorno de pequenos volumes do conteúdo gástrico para a faringe e boca, e implica que houve relaxamento ou insuficiência do cricofaríngeo. A regurgitação se diferencia de vômitos pela ausência de náusea, esforço, ou sintomas autonômicos, e a falta de contração da musculatura abdominal e torácica. Pode ser difícil diferenciar de vômitos e ambos os sintomas podem ocorrer no mesmo paciente. Os lactentes cujos pais se queixam da regurgitação apenas como um transtorno por sujar roupas, não requerem investigação ou tratamento, além de medidas conservadoras (NELSON et al., 2000).

### **2.3.3. Regurgitação e perda de peso -**

A perda de peso e o retardo de crescimento são freqüentemente observados como uma complicação de RGE em lactentes, sendo raros em crianças com mais de 1 ano de idade e adultos. O retardo do crescimento pode ser uma conseqüência de regurgitação recorrente e conseqüente perda de calorias ingeridas.

Os índices de volume entre refeição - capacidade gástrica e esofágica são significativamente diferentes entre adultos e lactentes. Estas diferenças volumétricas são devidas às necessidades calóricas para o crescimento.

O recém-nascido pesa em média 3 Kg ao nascimento e triplica este peso até o final do primeiro ano de vida. Apesar de um adulto requerer aproximadamente 25 Kcal/Kg/dia para manter seu peso, os lactentes geralmente requerem 120 Kcal/Kg/dia. Esta enorme ingestão de calorias requer uma freqüência dobrada de refeições. Os requerimentos calóricos do lactente podem facilmente sobrecarregar a capacidade gástrica e sugerirem a necessidade de uma “válvula de descompressão” para a prevenção do desconforto (ORENSTEIN et al., 1999). O comprimento do esôfago de um adulto é e aproximadamente 25 a 30 cm e pode se distender para uma capacidade de reserva de aproximadamente 180 ml. Um lactente de 5 Kg que

pode ingerir quase cinco vezes mais (considerando volume/Kg) tem um comprimento do esôfago de apenas 9 cm, que terá uma capacidade de reserva de aproximadamente 6 ml. A probabilidade de o conteúdo refluído se exteriorizar através da boca é, portanto, muito maior nos lactentes, e as perdas calóricas são muito mais importantes (STACHER & WEISS, 1989).

As contrações abdominais somáticas podem promover refluxo com regurgitação (em comparação com refluxo oculto). É provável que estas contrações, ocorrendo durante episódios de RTEEI, empurrem o conteúdo para o esôfago com volume e pressão que ultrapassem sua capacidade, levando a regurgitação (ORENSTEIN et al., 1994).

#### **2.3.4. Sintomas de esofagite -**

O lactente com regurgitação e irritabilidade deve ser considerado para a investigação e tratamento de esofagite (SONDHEIMER, 1988). A extensão e arqueamento da coluna podem representar a tentativa de melhora da depuração do ácido ou podem ser respostas inespecíficas ao desconforto esofágico. Devido ao fato destes sintomas serem menos específicos que a pirose, a terapia empírica prolongada não deve ser recomendada nestes casos. A resposta imediata a uma dose empírica de antiácido pode ajudar no diagnóstico, no entanto deve-se ter em mente os diagnósticos diferenciais (ORENSTEIN, 1994).

Recusa alimentar enquanto o lactente aparentemente está faminto é outra manifestação de esofagite. Geralmente coexiste com irritabilidade associada à alimentação. Há inúmeros relatos de lactentes com déficit ponderal e recusa alimentar, nos quais se faz o diagnóstico de esofagite grave e a terapia agressiva com medicamentos promoveu a melhora dos sintomas (DELLERT et al., 1993). Outros diagnósticos a serem considerados são a recusa ao alimento devido à associação entre o sabor e sintomas de alergia alimentar, ou doença metabólica como intolerância hereditária à frutose ou mesmo galactosemia. A dor torácica e epigástrica são os sintomas mais comuns de esofagite em crianças maiores e estão associados à duração e concentração da exposição ao ácido (ORENSTEIN, 1992).

O aumento do fluxo de saliva concomitante aos episódios de pirose, regurgitação ácida, eructação, e náusea são sintomas freqüentemente associados (SONNENBERG et al. 1982).

A dificuldade de deglutição pode ser uma manifestação de esofagite de duas maneiras. A alteração na motilidade associada à esofagite pode causar disfagia, afetando a ingestão de líquidos tanto quanto ou mais do que sólidos. Por outro lado, a esofagite que progrediu para estenose, afeta muito mais a deglutição de sólidos. Anemia ferropriva pode ser uma consequência de perdas sangüíneas contínuas microscópicas devido à inflamação crônica da mucosa ou por hematêmese /melena, que ocorrem nas formas mais graves (RUDOLPH et al., 2001).

#### **2.3.5. Sintomas respiratórios -**

A pneumonia aspirativa é uma situação rara em crianças, podendo ocorrer em pacientes com doenças neurológicas cujos mecanismos de proteção da via respiratória estão comprometidos. No entanto, nestas crianças pode ser difícil distinguir aspiração causada por refluxo ou durante a deglutição. Sibilos, apnéia, estridor e laringite recorrente podem ser as manifestações respiratórias associadas ao RGE em lactentes. A apnéia pode ser devida a reflexo vagal, com estímulo do esôfago e laringe ou pode ser causada por microaspiração. Esta manifestação ocorre apenas em lactentes que estão predispostos a apnéia, por imaturidade neurológica, em resposta a vários estímulos (ORENSTEIN, 1991).

Tanto o espasmo de laringe quanto inflamação da laringe podem ser seqüelas de RGE. Deve-se ter em mente que apenas 1 minuto de exposição subglótica em dias alternados, por alguns dias, é suficiente para produzir estreitamento da árvore respiratória. Esta susceptibilidade à lesão pelo ácido contrasta com a resposta do epitélio esofágico, que é protegido por mecanismos de depuração como peristalse e saliva sendo a razão pela qual se explica porque crianças sem esofagite e com pH-metria normal podem apresentar anormalidades laríngeas (LITTLE, et al., 1985).

#### **2.4. Abordagem diagnóstica -**

A abordagem diagnóstica começa com uma anamnese e exame físico detalhados. Na entrevista deve-se avaliar o grau de preocupação dos familiares com os sintomas, práticas de alimentação e o uso de medicamentos para doenças associadas. O exame físico deve ser completo com avaliação nutricional apropriada, sempre tendo em mente os diagnósticos diferenciais. Nenhuma investigação isolada pode fornecer todas as informações necessárias e um dos motivos para o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas é que um único método não

diferencia os pacientes normais dos patológicos. Uma vez que as indicações de exames diferem, as perguntas a serem respondidas também diferem. De uma maneira geral quer-se saber se o refluxo é patológico; se há relação temporal entre o refluxo e o sintoma e; se o refluxo está causando o sintoma (BALLISTRERI & FARELL, 1983).

O exame radiológico contrastado de esôfago-estômago-duodeno (EED) tem sido o método mais utilizado na investigação destes pacientes, devido a sua ampla disponibilidade e à sensibilidade para detecção de anormalidades anatômicas (hérnia hiatal, má-rotação, compressão) e funcionais (acalasia). As desvantagens incluem o fato de ter baixa sensibilidade (duração do exame breve) e especificidade para a detecção de RGE (o refluxo observado pode ser fisiológico) e a incapacidade de avaliar a eficácia do tratamento. É importante ressaltar que o nível atingido pela coluna de bário não tem correlação com a gravidade do RGE. Portanto, a observação de RGE ao exame radiológico não implica que o mesmo seja patológico ou responsável pelos sintomas. Deve-se aproveitar o exame para o diagnóstico de alterações estruturais do trato gastrointestinal alto (VANDENPLAS et al., 1994).

A cintilografia utilizando o Tc <sup>99m</sup> é um exame mais freqüentemente usado para detectar aspiração pulmonar, no entanto a sensibilidade é baixa para esta finalidade. As vantagens incluem o fato de a técnica ser menos invasiva e haver baixa exposição à radiação permitindo avaliação do esvaziamento gástrico. A principal desvantagem é a falta de padronização do método sendo fundamental a análise crítica de aspectos técnicos na interpretação dos resultados (ORENSTEIN et al., 1993).

A aspiração traqueal para a detecção de macrófagos com inclusão de gordura requer intubação traqueal ou broncoscopia e, portanto, pode ser considerada em pacientes que necessitem de tais procedimentos por outras razões. Há uma alta freqüência de resultados falso-positivos e apesar de escores quantitativos terem sido desenvolvidos, a utilidade clínica destes métodos ainda é limitada (AHRENS et al. 1999; BAUER et al., 1999).

A ultra-sonografia tem sido proposta na investigação do RGE, tendo a vantagem de ser um exame não invasivo (NAIK & MOORE, 1984). Considerando-se que este exame avalia apenas o refluxo pós-prandial e que a observação de refluxo

não implica que o mesmo seja patológico sua utilidade para o diagnóstico do RGE é discutível (MILOCCO et al., 1997).

A manometria esofagiana não é recomendada para o diagnóstico de RGE, no entanto é útil na avaliação de pacientes com anormalidades de motilidade do esôfago não decorrentes de esofagite (esclerodermia, esôfago em quebra-nozes, espasmo difuso do esôfago). Este método também pode ser indicado para avaliar a função do EES (acalasia do cricofaríngeo). Uma vez que o estresse pode interferir nos resultados do exame, sua aplicação clínica ainda é limitada em pediatria (GILGER et al., 1997).

A pH-metria esofagiana de 24 horas é a técnica com a maior sensibilidade e especificidade para a detecção e quantificação do RGE. A técnica atualmente recomendada é padronizada e o protocolo deve ser atentamente observado desde a indicação e execução do exame até a interpretação dos resultados. A grande vantagem do exame é a habilidade de realizar a investigação nas condições mais fisiológicas possíveis, porém não permite diferenciar RGE de vômito e tampouco mede o volume de material refluído (COLETTI et al., 1995; VANDENPLAS et al., 1992).

A endoscopia digestiva alta é um método que permite a observação direta da mucosa possibilitando a coleta de biopsias para classificar o grau de inflamação. É a técnica preferida para o diagnóstico de esofagite. Critérios padronizados de avaliação dos achados endoscópicos e histológicos devem ser seguidos para melhor interpretação dos resultados (VANDENPLAS et al., 1994).

## 2.5. Esofagite de Refluxo -

O termo esofagite tem muitas conotações clínicas e patológicas, sendo empregado para descrever anormalidades isquêmicas, infecciosas, químicas, degenerativas e mecânicas. Esofagite específica ocorre em infecções (*Candida* sp, Herpes vírus, Citomegalovírus, *Cryptosporidium*, tuberculose, etc), ingestão de cáustico, irritação química medicamentosa (tetraciclina, ácido acetilsalicílico), fatores mecânicos (acalasia) e doença de Crohn (VANDENPLAS, 1994).

A esofagite de refluxo é decorrente de uma irritação química que resulta de exposição prolongada ou repetida do epitélio escamoso esofágico ao ácido do conteúdo gástrico e, eventualmente, ao conteúdo duodenal, sendo indicativo de

incompetência do EEI. Seu desenvolvimento depende de vários fatores, incluindo a eficácia da peristalse secundária na depuração do material refluído (FRIERSON, 1990).

A primeira descrição de esofagite em uma criança foi feita em 1828 (BILLARD, 1828). O conceito moderno de esofagite emergiu quando em 1935, Asher Winkelstein publicou um trabalho intitulado "Esofagite Péptica, uma nova entidade clínica". Em 1953, sugeriu-se que enzimas pépticas no material refluído causavam esofagite (AYLWIN, 1953).

A esofagite pode ocorrer em 48 a 79% dos pacientes com RGE (JOHNSSON et al., 1987; SHUB et al., 1985).

### **2.5.1. Endoscopia na Esofagite de Refluxo -**

A mucosa esofágica responde à agressão de diferentes maneiras e a aparência macroscópica de esofagite varia com a duração e gravidade da doença.

Vários sistemas de classificação endoscópica de esofagite de refluxo foram propostos por diversos investigadores.

A classificação proposta por Savary e Miller, é amplamente utilizada subdividindo os achados endoscópicos em quatro graus: grau I (erosões não confluentes aparecendo como placas vermelhas ou estrias acima da linha Z); grau II (erosões longitudinais sem atingir toda a circunferência esofágica, com tendência à hemorragia); grau III (erosões confluentes atingindo toda a circunferência esofágica, com tendência à hemorragia, sem estenose); grau IV A (ulcerações com estenose ou metaplasia) e; grau IV B (estenose sem erosão ou ulceração) (SAVARY & MILLER, 1977; MILLER et al., 1981). Uma revisão deste sistema resultou na classificação de Savary-Miller modificada, algumas vezes conhecida como classificação de Savary-Monnier. Nesta versão incluiu-se o grau V correspondendo ao achado sugestivo de epitélio colunar (OLLYO, et al., 1990).

Mais recentemente, a classificação de Los Angeles foi proposta com o intuito de uniformizar as alterações do esôfago, sendo a mais recomendada pelos especialistas em endoscopia de adultos. Substitui-se o termo erosão por solução de continuidade da mucosa, que engloba erosões e ulcerações, e inclui-se a extensão longitudinal como parâmetro de graduação. O aspecto endoscópico da esofagite é subdividido em quatro graus: grau A (uma ou mais soluções de

continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, menores que 5 mm); grau B (pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm de extensão, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre os ápices de duas pregas); grau C (pelo menos uma solução de continuidade da mucosa contígua entre o topo de duas ou mais pregas mucosas, atingindo menos de 75% da circunferência do esôfago) e; grau D (uma ou mais soluções de continuidade da mucosa atingindo no mínimo 75% da circunferência do esôfago) (ARMSTRONG et al. 1996).

Estes sistemas de classificação têm o inconveniente de diagnosticar o processo inflamatório somente a partir da esofagite erosiva. Não contemplam alterações leves, como edema, hiperemia e friabilidade. Estes critérios foram desenvolvidos para adultos, e são menos pertinentes aos pacientes pediátricos, nos quais a esofagite de refluxo raramente é tão grave. A grande maioria dos casos de esofagite de refluxo na infância é restrita aos graus 1 e 2 (Savary-Miller). Portanto, uma classificação modificada com possibilidade de subdivisão dos casos menos graves de esofagite de refluxo é mais apropriada para uso pediátrico (VANDENPLAS et al., 1996).

Em uma tentativa de integrar estas classificações, foi proposto um outro sistema que inclui critérios como eritema, friabilidade e apagamento da transição epitelial. Nesta classificação, a aparência endoscópica do esôfago é subdividida em: grau 0 (ausência de lesão induzida por refluxo, transição epitelial nítida); grau I (eritema leve em placa ou difuso ao nível da transição epitelial; discreto apagamento; leve friabilidade e perda do brilho da mucosa distal. Não há ruptura da mucosa); grau II (erosões superficiais aparecendo como pontos ou estrias vermelhas, com ou sem exsudato esbranquiçado aderente); grau III (erosões confluentes, não circunferenciais, que se fundem longitudinal ou lateralmente. Pode haver exsudato recobrimdo as erosões ou partes necróticas. Envolvimento de menos de 50% da superfície total da mucosa dos 5 cm distais); grau IV (erosões circunferenciais ou lesões exsudativas ao nível da transição epitelial, independentemente da extensão ao longo do esôfago distal) e; grau V (ulceração profunda em qualquer segmento do esôfago com graus variados de estenose) (TYTGAT et al., 1990).

Os achados endoscópicos, embora freqüentes em adultos sintomáticos para RGE, estão presentes em 60 a 80% das crianças, sendo a biopsia necessária para a

confirmação de esofagite, principalmente nas fases iniciais do processo inflamatório, quando o aspecto endoscópico pode ser quase normal, servindo para confirmar a esofagite e graduar a sua intensidade (BOYLE, 1989). A avaliação de biopsias é mais sensível que a endoscopia isoladamente para a presença de lesão causada por RGE. As anormalidades histológicas podem estar presentes mesmo quando as alterações endoscópicas não ocorrem. As biopsias por sucção podem fornecer material melhor que as biopsias endoscópicas, mas o equipamento não está facilmente disponível e o procedimento requer a passagem de um instrumento separadamente ao endoscópio (GEBOES et al, 1983; FRIERSON, 1990; HYAMS et al, 1988; FINK et al., 1983; KNUFF et al., 1984). As biopsias endoscópicas tomadas através do canal de biopsia são satisfatórias quando apropriadamente processadas e orientadas (MILLER, 1995).

Como a esofagite costuma ocorrer de forma focal, a inspeção visual endoscópica é muito importante, permitindo a coleta de material de áreas macroscopicamente doentes e de regiões aparentemente não envolvidas. As biopsias obtidas por fórceps podem ser danificadas mais facilmente do que as obtidas por sucção e, geralmente sua orientação é mais difícil. As secções múltiplas geralmente demonstram uma porção da biopsia que está adequadamente orientada (FINK et al., 1983).

### **2.5.2. Histologia na Esofagite de Refluxo -**

A mucosa do esôfago é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, apresentando camada basal, intermediária (células espinhosas) e superficial (HOPWOOD et al., 1978). A espessura total da mucosa é de aproximadamente 500 a 800µm em adultos e 300 a 400 µm em crianças. O compartimento basal é normalmente composto por duas ou três camadas celulares e representa aproximadamente 15% da espessura epitelial total (ISMAIL-BEIGI et al., 1970), exceto nos 5 cm distais em adultos e 2 cm em crianças, onde pode atingir até 20% desta espessura (GOLDMAN & ANTONIOLI, 1982).

Na junção entre o esôfago e a cárdia, há uma transição abrupta de epitélio escamoso estratificado para epitélio colunar simples. Ao exame macroscópico, o limite entre a membrana esbranquiçada do esôfago e a superfície rósea do



estômago, aparece como uma linha denteada (linha Z) (VANDENPLAS & HEYMANS, 1992).

A lâmina própria é composta de tecido fibrovascular frouxo ricamente dotado de linfáticos e contendo pequena quantidade de linfócitos e células plasmáticas.

As alterações mais precoces na biopsia são o aparecimento de células basais hiperplásicas, que correspondem até 15% ou mais da espessura total da mucosa, e alongamento de papilas em direção à metade superior do epitélio se estendendo próximo à superfície. O mecanismo proposto é que a lesão do epitélio superficial resulta na estimulação da camada basal e conseqüentemente causa hiperplasia. O comprimento papilar maior que 60% da espessura epitelial é geralmente aceito como um parâmetro para o diagnóstico de esofagite (BEHAR & SHEAHAN, 1975; LIVSTONE et al., 1977).

A dilatação de capilares nas papilas também é descrita como um marcador precoce de esofagite tendo sido observada em 83% dos pacientes com RGE e 10% de controles (GEBOES et al., 1980).

ISMAIL-BEIGI, HORTON & POPE (1970), realizaram um estudo com 33 pacientes adultos com sintomas e evidências objetivas de RGE através de manometria, pH-metria e endoscopia, cujas biopsias por sucção do 1/3 inferior do esôfago, foram comparadas a biopsias de grupos controle de 21 indivíduos voluntários, assintomáticos para RGE. O estudo histológico do grupo de pacientes com RGE, revelou a presença de hiperplasia da camada basal acima de 15%, alongamento das papilas da lâmina própria além de dois terços da espessura epitelial, e de infiltrado inflamatório principalmente de polimorfonucleares.

ISMAIL-BEIGI & POPE (1974) estudaram biopsias esofágicas obtidas por cápsula dos 8 cm distais de 34 pacientes com RGE comprovado por pH-metria, e compararam a grupo controle de 10 indivíduos sem RGE. Concluíram que a análise de múltiplas biopsias nesta localização dispensa a manometria para a localização do EEI e salientaram o aumento da espessura da camada basal e do comprimento das papilas em relação à espessura total do epitélio.

BEHAR & SHEAHAN (1975) encontraram hiperplasia da camada basal além de 15% e comprimento papilar acima de 50% em relação ao epitélio em 40 biopsias esofágicas em pacientes adultos, com média de idade de 47 anos, sintomáticos, com RGE confirmado por manometria, pH-metria e endoscopia. Quando

comparados a um grupo controle de 15 adultos voluntários assintomáticos não encontraram diferença significativa para agregados linfóides, eosinófilos ou plasmócitos presentes na lâmina própria, exceto para neutrófilos, os quais eram mais numerosos nos pacientes com RGE.

Com a finalidade de analisar a hiperplasia da camada basal epitelial, LIVSTONE et al. (1977) através de estudo "in vitro" com timidina marcada, concluíram que esta surge em decorrência da maior diferenciação celular epitelial, quando comparado ao grupo controle.

SEEFELD et al. (1977) analisaram biopsias de sucção de 24 pacientes apresentando DRGE comprovado e de 12 pacientes sintomáticos, sem comprovação de refluxo, e compararam a um grupo controle de 20 indivíduos. Concluíram que o comprimento relativo da papila (expresso em percentual da espessura total epitelial) mostrou correlação linear com a espessura da camada basal e uma correlação linear indireta com a espessura epitelial.

JOHNSON et al. (1978), realizaram estudo quantitativo com biopsias esofágicas de 100 pacientes portadores de RGE, submetidos a pH-metria de 24 horas, obtidas através de pinça endoscópica entre 2 e 3 cm acima da junção esofagogástrica e devidamente orientadas para análise histológica. Concluíram que a exposição da mucosa distal do esôfago ao ácido correlaciona-se diretamente ao aumento relativo e absoluto do comprimento da papila e da espessura relativa da camada basal. A preservação da espessura do epitélio deve-se possivelmente a hiperplasia da camada basal em resposta à maior descamação de células epiteliais frente à agressão.

FLORA-FILHO et al. (2000) também demonstraram correlação entre as alterações teciduais mais acentuadas e padrões de maior gravidade observados na pH-metria de 24 horas.

KNUFF et al. (1984) analisaram biopsias de 40 pacientes adultos (média de 49,3 anos) sintomáticos para RGE, submetidos à manometria e EED, que revelou a presença de hérnia hiatal em 15 pacientes. Realizaram endoscopia com biopsia de sucção e detectaram as alterações histológicas descritas por ISMAIL-BEIGI et al. (1970), além de exocitose de linfócitos, polimorfonucleares e eosinófilos no epitélio.

Estudos morfométricos em crianças começaram com LEAPE et al. (1981), que avaliaram 63 pacientes, com idade entre 2 meses e 18 anos, com RGE

diagnosticado por radiologia sendo 40 com sintomas digestivos e 23 com sintomas respiratórios, excluindo-se aqueles com estenoses. Um paciente assintomático serviu de controle. Os pacientes foram submetidos à endoscopia e biopsia e que foram analisadas de modo qualitativo e quantitativo quanto ao infiltrado inflamatório e a hiperplasia da camada basal, e comparados aos achados endoscópicos. Os autores concluíram que existe pouca correlação entre os achados endoscópicos e histológicos, exceto nos graus mais avançados de esofagite e que os polimorfonucleares surgem nestes casos.

A infiltração de neutrófilos é definitivamente anormal, mesmo que haja apenas uma célula por campo. Os neutrófilos são específicos, mas não sensíveis. Foram identificados em 22,5 a 29% dos pacientes com esofagite e em nenhum paciente de grupo controle. Os neutrófilos e plasmócitos podem infiltrar a lâmina própria, embora a mucosa apareça normal à endoscopia (WINTER et al., 1982).

Eosinófilos permeando o epitélio ajudam no diagnóstico de esofagite. WINTER et al. (1982) relataram a presença de eosinófilos intra-epiteliais como sendo um indicador de RGE em 46 pacientes do grupo pediátrico, com idade média de 4,4 anos, quando comparados a grupo controle composto por nove indivíduos. Entre os pacientes sintomáticos, 25 apresentavam doença pulmonar crônica (asma, pneumonia recorrentes e apnéia), 10 tinham vômitos e hematêmese, 8 disfagia e pirose, 2 dor abdominal e 1 melena. Vinte e sete pacientes foram submetidos a pH-metria e endoscopia com biopsia de sucção e, dezenove com pinça endoscópica, a 5 cm do EEI. Os autores realizaram análise morfométrica da camada basal, das papilas e células inflamatórias intra-epiteliais e da lâmina própria. Encontraram eosinófilos intra-epiteliais em todos os pacientes com RGE, e não no grupo controle, concluindo serem os eosinófilos um marcador precoce de RGE.

BLACK et al. (1990) realizaram um estudo histológico e morfométrico, em biopsias devidamente orientadas, provenientes de 35 crianças menores de 2 anos (idade média de 4 meses) apresentando sintomas de ER e alteração à pH-metria. Foi utilizado como controle um grupo de 6 crianças (idade média de 24 meses) mortas em acidentes. A espessura do epitélio não se mostrou significativamente diferente do grupo de controle e, 77% dos pacientes tinham alterações morfométricas. A presença de eosinófilos intra-epiteliais estava associada à hiperplasia da camada basal e aumento do comprimento das papilas. Não foram

vistos polimorfonucleares, eosinófilos ou neutrófilos intra-epiteliais no grupo controle e concluiu-se que estas células inflamatórias, bem como o aumento das dimensões da camada basal e papilas, são indicativos de ER.

MADER et al. (2002) realizaram estudo com metodologia semelhante, em 26 biopsias de crianças com diagnóstico histológico prévio de esofagite e grupo controle de 7 crianças que foram a óbito. Observaram que a espessura epitelial da camada basal e o comprimento papilar foram significativamente maiores nos pacientes com esofagite em relação ao grupo controle. Notaram ainda que a presença de eosinófilos, neutrófilos e de balonização celular foram identificados apenas nas biopsias de crianças com esofagite sendo considerados indicadores específicos desta afecção.

A continuidade da inflamação do esôfago, particularmente atingindo a submucosa e camada muscular, pode levar a estenose composta de edema, células inflamatórias e tecido fibroso (CUCCHIARA et al., 1988).

A Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, em um consenso publicado em 1994 sugere a utilização de critérios histológicos para o diagnóstico da esofagite de refluxo, classificando-a em 5 graus: I A (hiperplasia da camada basal), I B (alongamento da papila estromal), I C (dilatação de vasos intra-epiteliais), II (polimorfonucleares no epitélio, lâmina própria ou em ambos), III (polimorfonucleares com defeito epitelial), IV (ulceração) e V (epitélio colunar aberrante) (VANDENPLAS et al., 1994).

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Analisaram-se os prontuários de 684 pacientes pediátricos encaminhados para endoscopia digestiva alta e investigação de refluxo gastroesofágico, após realização de exame radiológico contrastado, no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. As informações clínicas obtidas antes do exame endoscópico foram registradas no banco de dados do Serviço de Endoscopia.

Foram incluídos no estudo aqueles com idade inferior a 12 meses com suspeita de esofagite de refluxo, submetidos a endoscopia digestiva e biopsia de esôfago que não utilizaram medicamentos inibidores ou neutralizadores de secreção ácido-péptica.

Foram excluídos do estudo os pacientes:

1. portadores de anormalidades anatômicas congênitas, lesões cáusticas ou cirurgia prévia no esôfago e que tenham utilizado medicamentos inibidores ou neutralizadores de secreção ácido-péptica em qualquer momento antes do exame.
2. com doenças neuromusculares levando a atraso psicomotor.

A aplicação dos critérios descritos, identificou 167 pacientes.

Os exames de endoscopia digestiva alta e histologia foram realizados respectivamente nos Serviços de Endoscopia Pediátrica e de Anatomia Patológica do Hospital Pequeno Príncipe - Curitiba-PR.

Houve apenas um observador para cada método diagnóstico utilizado. O endoscopista estava informado sobre os detalhes clínicos e o patologista não foi informado do diagnóstico endoscópico.

Os métodos das investigações realizadas estão detalhados a seguir.

### **3.1. Exame Radiológico Contrastado de Esôfago, Estômago e Duodeno (EED):**

O equipamento de radiologia utilizado foi da marca Philips®, modelo Telediagnost® digital telecomandado (Koninklijke Philips Electronics N.V., Amsterdam, Holanda).

O exame foi realizado após diluição do contraste de bário em soro glicosado 5% na proporção de 3:1, adquirindo fluidez e densidade semelhantes à do leite. O contraste foi administrado sob radioscopia, com o paciente em jejum de 4 horas e posicionado em decúbito dorsal.

Administrou-se aproximadamente 20 a 30 ml de contraste para lactentes com até 1 mês de idade, e 30 a 60 ml para os demais. Durante a observação radiológica o contraste preenchia o fundo gástrico e aproximadamente metade do corpo do estômago, com o paciente em decúbito dorsal.

Avaliou-se o calibre esofágico, com atenção ao abaulamento dos contornos do órgão e o tempo de depuração do contraste refluído.

### **3.2. Endoscopia Digestiva Alta:**

O exame de endoscopia digestiva alta foi realizado com vídeoendoscópio da marca Olympus®, modelo CV-E de visão frontal (Olympus Optical Co. Ltd., Toquio, Japão), acoplado a um sistema de vídeo com recepção de imagens que são reproduzidas em um monitor de televisão. As pinças de biópsia utilizadas foram da marca Wilson-Cook®, do tipo fórceps elipsóide (Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, E.U.A.).

O procedimento foi realizado sob anestesia geral inalatória, na presença de anestesiológico, estando o paciente em jejum por 6 horas.

Iniciou-se o exame endoscópico com o posicionamento adequado do paciente em decúbito lateral esquerdo e discreta flexão cervical, seguido de introdução do endoscópio pela cavidade oral sobre a língua até a faringe, onde se alcançou o esôfago pela própria manobra.

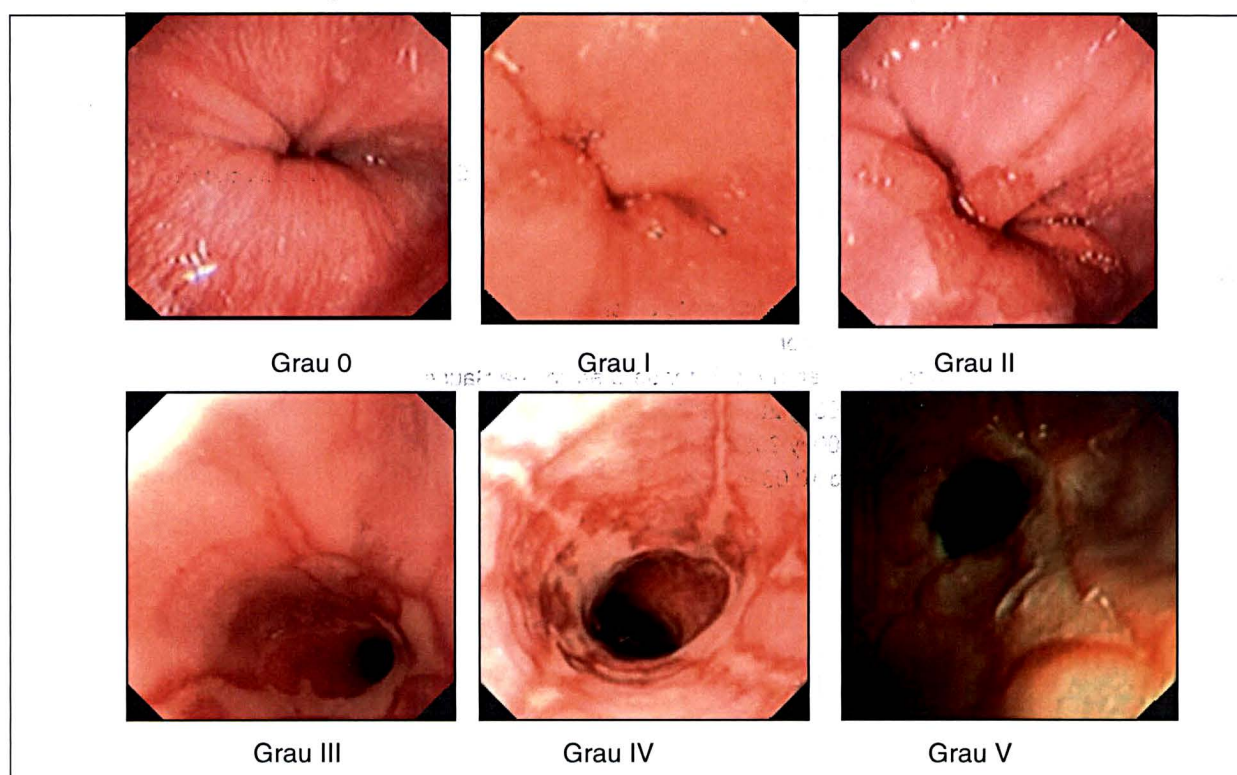
Examinou-se o esôfago em todo o seu trajeto, evitando-se a exagerada insuflação, com suas características de coloração, calibre e motilidade, com especial atenção ao terço distal observando-se a vascularização e a transição esofagogástrica.

Os achados endoscópicos no esôfago foram identificados segundo a classificação de Tytgat (TYTGAT et al., 1990) (Quadro 1).

#### QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE ESOFAGITE (TYTGAT)

Grau 0 - Ausência de lesão induzida por refluxo, junção escamocolunar (JEC) da mucosa nítida.
Grau I - Eritema leve em placa ou difuso ao nível da JEC; discreto apagamento; leve friabilidade e perda do brilho da mucosa distal. Não há ruptura da mucosa.
Grau II - Erosões superficiais aparecendo como pontos ou estrias vermelhas, com ou sem exsudato esbranquiçado aderente.
Grau III - Erosões confluentes, não circunferenciais, que se fundem longitudinal ou lateralmente. Pode haver exsudato recobrindo as erosões ou partes necróticas. Envolvimento de menos de 50% da superfície total da mucosa dos 5 cm distais.
Grau IV - Erosões circunferenciais ou lesões exsudativas ao nível da JEC, independentemente da extensão ao longo do esôfago distal.
Grau V - Ulceração profunda em qualquer segmento do esôfago com graus variados de estenose.

#### FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DE ESOFAGITE (TYTGAT)



A passagem pela cárdia permitiu o exame do estômago com manobras de curva para a esquerda e para cima, evidenciando-se o lago mucoso e o corpo gástrico, e progredindo-se o aparelho com a curva à direita e para cima, alcançando-se a região do antro e piloro. Aspectos do relevo mucoso e coloração da mucosa foram observados, bem como eventuais modificações de suas características.



Ultrapassando-se o orifício pilórico, alcançou-se o bulbo duodenal onde se identificaram o aspecto da mucosa e sua morfologia.

Na retirada do aparelho, nova inspeção do bulbo duodenal e antro gástrico permitiu detalhes do exame, realizando-se manobra de retrovisão, pela pequena curvatura, até o nível da *incisura angularis*. Na região do corpo, aspirou-se o conteúdo do lago mucoso, quando necessário, novamente curvando-se o aparelho para exame mais minucioso do corpo proximal, fundo gástrico e região da cárdia. Ao retificar-se o aparelho, ao mesmo tempo em que se retirava o ar insuflado no estômago, retornou-se ao esôfago, procedendo-se à observação de detalhes durante a sua retirada, assim como da faringe e laringe ao término do procedimento.

A coleta de material para histologia foi realizada ao final do exame endoscópico. Foram coletados dois fragmentos do esôfago distal, acima de 2 cm da transição mucosa esofagogástrica, utilizando-se pinça do tipo fórceps elipsóide que obtem espécimes de 2 a 2,5 mm na sua maior dimensão. Os fragmentos das biopsias foram retirados da pinça com cuidado, utilizando-se estilete para colocar o material sobre papel filtro e no frasco contendo líquido fixador (formalina 10%), e enviados ao laboratório de anatomia patológica.

### **3.3. Análise histológica:**

Os espécimes foram submetidos a processamento histológico de rotina para embebição em parafina, sendo a inclusão feita de modo a fornecer cortes perpendiculares à superfície mucosa. Realizaram-se cortes de 5 a 6  $\mu$ m de espessura, montados em lâminas e submetidos à coloração pela Hematoxilina & Eosina (HE).

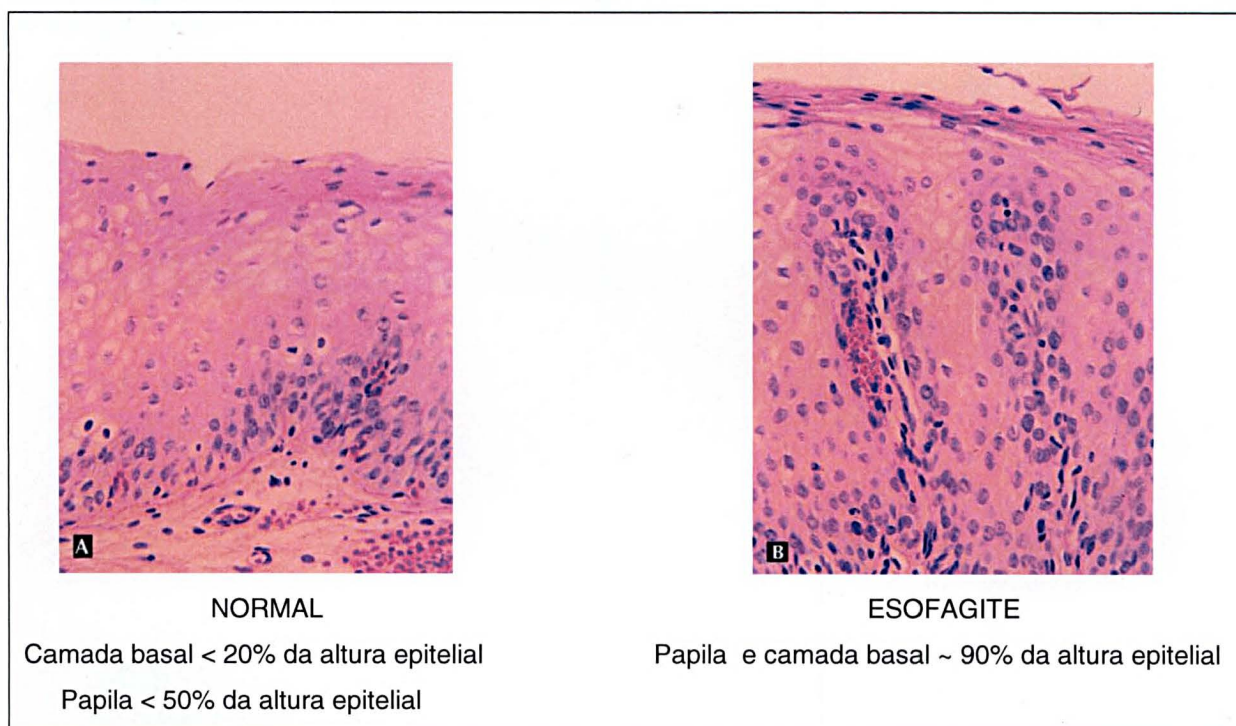
O equipamento utilizado foi microscópio óptico binocular convencional da marca Zeiss ® (Carl Zeiss Group, Oberkochen, Alemanha) e os espécimes histológicos analisados por patologista que desconhecia os achados clínicos dos pacientes. Apenas os fragmentos que estavam bem orientados mostrando a espessura total do epitélio escamoso, papila, lâmina própria, camada basal e camada muscular da mucosa foram utilizados para o estudo.

A avaliação histológica dos fragmentos de biopsia foi realizada por microscopia óptica convencional seguindo-se a classificação baseada em Knuff e Leape recomendada pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (VANDENPLAS et al., 1994) (Quadro 2). Com o objetivo de facilitar a comparação entre os métodos, agruparam-se os achados de hiperplasia da camada basal, alongamento da papila e dilatação de vasos intra-epiteliais de forma a defini-los como grau I, sem subdividi-los em três categorias.

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE ESOFAGITE

0	Normal
I A	Hiperplasia da zona basal
I B	Extensão do estroma papilar
I C	Proliferação vascular
II	Células polimorfonucleares no epitélio, lâmina própria ou ambos
III	Polimorfos com defeito epitelial
IV	Ulceração
V	Epitélio colunar aberrante

FIGURA 2 – HISTOLOGIA DO ESÔFAGO DISTAL



### 3. 4. Análise estatística:

As informações obtidas do banco de dados foram digitadas em planilha Microsoft Excel ® (Microsoft Corporation, Redmond, E.U.A) e importadas para o

programa SPSS 10.0 for Windows ® (SPSS Inc., Chicago, E.U.A.) para serem processadas.

A associação entre as variáveis nominais (presença ou ausência de esofagite) e ordinais (graus de esofagite) foi analisada após a elaboração de tabelas e divididas em 2 partes:

1. a correlação entre os resultados do exame de EDA e histologia.
2. a análise dos testes de independência entre os resultados: EDA Normal e grau I X histologia normal e grau I em 112 pacientes; e EDA graus I e II X histologia graus I e II em 60 pacientes.

Foram utilizados os cálculos dos testes do qui quadrado e exato de Fisher, da sensibilidade, especificidade e acurácia, dos valores preditivos positivo e negativo, e da razão de verossimilhança para testes positivo e negativo (RVTP e RVTN).

Para os testes do qui quadrado e exato de Fisher, adotou-se o nível de significância estatística de  $p < 0,05$ .

O teste exato de Fisher foi utilizado quando, nas tabelas de contingência, pelo menos uma frequência esperada foi menor que 5.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características dos pacientes:

Oitenta e oito (52,7%) pacientes eram do sexo masculino e 79 (47,3%) do sexo feminino. A idade variou de 38 a 364 dias com média de 190,10 dias, mediana de 169 dias e desvio padrão de 91,99 dias. No grupo com esofagite à histologia (n = 139), 76 pacientes (54,7%) eram do sexo masculino e 63 (45,3%) do sexo feminino. Naqueles em que a histologia foi normal (n = 28), 16 pacientes (57,1%) eram do sexo feminino.

Os sintomas incluíram irritabilidade em 167 pacientes (100%), regurgitação em 160 (95,8%), recusa alimentar em 43 (25,7%), déficit ponderal em 18 (10,8%) e manifestações respiratórias em 5 (3%) (Tabela 1).

TABELA 1 - SINTOMAS

SINTOMA	N	%
Irritabilidade	167	100,0
Regurgitação	160	95,8
Recusa alimentar	43	25,7
Déficit Ponderal	18	10,8
Sintomas respiratórios	5	3,0

### 4.2. Comparação entre os Métodos Diagnósticos:

A EDA foi normal em 96 (57,5%) pacientes. Observou-se esofagite grau I em 66 (39,5%) pacientes, esofagite grau II em 4 (2,4%) e, esofagite grau III em 1 (0,6%) caso.

A histologia foi normal em 28 pacientes (16,8%), demonstrou esofagite grau I em 86 (51,5%), esofagite grau II em 45 (26,9%) e, esofagite grau III em 8 casos (4,8%). As tabelas 2 e 3 exibem respectivamente os resultados obtidos pela endoscopia e pela histologia.

TABELA 2 - DIAGNÓSTICO OBTIDO PELA ENDOSCOPIA

Diagnóstico	N	%
Normal	96	57,5
Esofagite grau I	66	39,5
Esofagite grau II	4	2,4
Esofagite grau III	1	0,6

TABELA 3 - DIAGNÓSTICO OBTIDO PELA HISTOLOGIA

<b>Diagnóstico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Normal	28	16,8
Esofagite grau I	86	51,5
Esofagite grau II	45	26,9
Esofagite grau III	8	4,8

Os achados endoscópicos foram comparados aos achados histológicos. Alterações microscópicas compatíveis com esofagite foram observadas em 76 (79,2%) dos 96 pacientes com endoscopia normal. Por outro lado, 8 (11,3%) dos 71 pacientes com alterações à endoscopia, apresentaram histologia normal (Tabela 2).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO (PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ESOFAGITE)

<b>ENDOSCOPIA</b>	<b>HISTOLOGIA</b>	
	<b>ALTERADA</b>	<b>NORMAL</b>
<b>ALTERADA</b>	63 (88,7%)	8 (11,3%)
<b>NORMAL</b>	76 (79,2%)	20 (20,8%)

A EDA apresentou sensibilidade de 45% e especificidade de 71%. O valor preditivo positivo (VP) foi de 89% e o valor preditivo negativo (VN) de 21%, com acurácia de 50%.

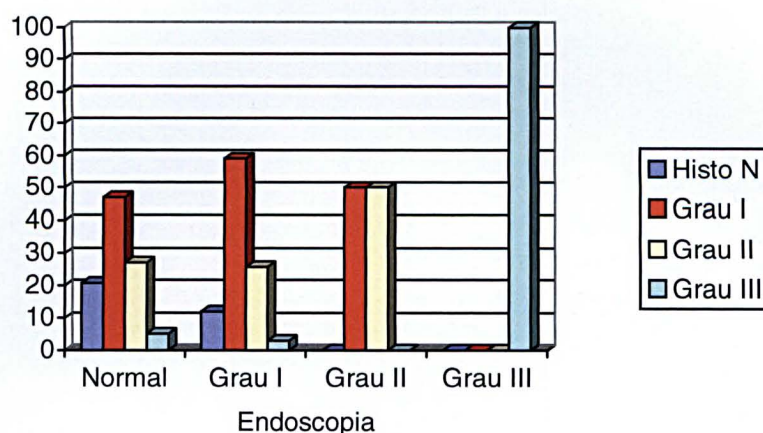
A razão de verossimilhança para teste positivo (RVTP) foi de 1,59 e para teste negativo (RVTN) de 0,77.

A tabela 5 e figura 3 demonstram a comparação entre os achados endoscópicos e histológicos de acordo com o grau de esofagite.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO (GRAUS DE ESOFAGITE)

<b>ENDOSCOPIA</b>	<b>HISTOLOGIA</b>			
	<b>Normal</b>	<b>Esofagite grau I</b>	<b>Esofagite grau II</b>	<b>Esofagite grau III</b>
<b>Normal</b>	20 (20,8%)	45 (46,9%)	26 (27,1%)	5 (5,2%)
<b>Esofagite grau I</b>	8 (12,1%)	39 (59,1%)	17 (25,8%)	2 (3,0)
<b>Esofagite grau II</b>	0	2 (50%)	2 (50%)	0
<b>Esofagite grau III</b>	0	0	0	1 (100%)

FIGURA 3 - COMPARAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS (DE ACORDO COM O GRAU DE ESOFAGITE)



Ao analisarem-se os grupos com endoscopia normal e esofagite grau I ( $n = 112$ ) e compará-los àqueles com histologia normal e grau I, observou-se que: 65 (58,0%) pacientes apresentaram endoscopia normal e 47 (42,0%), esofagite grau I; enquanto que 28 (25,0%) apresentaram histologia normal e 84 (75,0%), esofagite grau I. Dos 65 pacientes com EDA normal, 45 (69,0%) apresentaram esofagite grau I à histologia. Em contrapartida, entre os 47 pacientes com esofagite grau I na EDA, em 8 (17,0%) não foram observadas alterações histológicas (NS) (Tabela 6).

TABELA 6 - TESTE DE INDEPENDÊNCIA ENTRE EDA NORMAL E GRAU I X HISTOLOGIA NORMAL E GRAU I ( $N = 112$ )

ENDOSCOPIA	HISTOLOGIA			
	Normal	Esofagite grau I	Total	
Normal	20	45	65	$p = 0,10$ (NS)
Esofagite grau I	8	39	47	
Total	28	84	112	

Ao analisarem-se os grupos ( $n = 60$ ) com esofagite grau I e grau II na EDA e compará-los àqueles com esofagite grau I e grau II a histologia, observou-se que 56 (93,3%) pacientes apresentaram EDA grau I e 4 (6,7%) grau II, sendo que 41 (68,3%) apresentaram esofagite grau I e 19 (31,7%) esofagite grau II à histologia. Neste grupo, dos 56 pacientes com EDA grau I, 17 (30,4%) apresentaram esofagite grau II à histologia. Em contrapartida, entre os 4 com esofagite grau II na EDA, 2 (50,0%) tinham alterações histológicas grau I (NS) (Tabela 7).

TABELA 7 - TESTE DE INDEPENDÊNCIA ENTRE EDA GRAUS I E II X HISTOLOGIA GRAUS I E II  
(N = 60)

ENDOSCOPIA	HISTOLOGIA			
	Esofagite grau I	Esofagite grau II	Total	
Esofagite grau I	39	17	56	p = 0,58 (NS)
Esofagite grau II	2	2	4	
Total	41	19	60	





## 5. DISCUSSÃO

O RGE é uma afecção comum na infância e tem havido um aumento significativo nas indicações de EDA em lactentes para investigação de ER após investigação radiológica.

O objetivo deste trabalho foi o de validar os resultados do exame de endoscopia digestiva alta (EDA) contra a análise histológica do esôfago distal em pacientes encaminhados para investigação de ER.

As radiografias contrastadas de esôfago, embora de grande valor na identificação de hérnia hiatal e outras alterações anatômicas, perderam terreno para a endoscopia, mas este também não é recurso completo para o diagnóstico de RGE.

A EDA é a investigação de escolha quando se suspeita de esofagite, sendo indicada em lactentes e crianças que sentem dor (choram muito) ou que apresentam hematêmese, anemia ou baixo ganho ponderal. Quando a endoscopia é normal ou quando há leve eritema ou edema, as biopsias podem ser úteis para identificar formas leves de esofagite ou para diagnosticar esofagite não causada por RGE como a esofagite eosinofílica.

O diagnóstico histológico da ER está bem estabelecido em adultos. Por outro lado, a sensibilidade e especificidade dos achados histológicos em lactentes não estão bem definidas, por haver certa dificuldade em estabelecer parâmetros morfométricos e por não se obter controles normais por motivos éticos.

Neste estudo, optou-se por selecionar pacientes de até 1 ano de idade, uma vez que as características clínicas e fisiopatológicas são semelhantes neste grupo etário quando comparadas a crianças de mais idade e adultos. A população estudada foi obtida por encaminhamento de pediatras, preocupados com a natureza persistente dos sintomas de RGE.

Um dos objetivos principais dos métodos diagnósticos é o de manter a simplicidade. Por se tratar de um estudo retrospectivo, técnicas de orientação especiais (microscópio de dissecação) por patologista e técnicos especialmente designados não foram utilizadas, porém os cuidados com os fragmentos de biopsia sempre foram observados pelo investigador.

Os sistemas de gradação da endoscopia e histologia foram estabelecidos de forma independente, e tinham o objetivo de refletir a intensidade das anormalidades.

Optou-se por utilizar a classificação histológica sugerida pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição que permite graduação da inflamação (VANDENPLAS et al., 1994). Agruparam-se os achados de hiperplasia da camada basal, alongamento da papila e dilatação de vasos intra-epiteliais de forma a defini-los como grau I, para facilitar a comparação entre os métodos.

O choro, irritabilidade e outras manifestações de dor em lactentes com esofagite podem também ser sintomas de uma grande variedade de doenças, incluindo infecções, alergias alimentares, ou doenças do sistema nervoso central, e a dificuldade diagnóstica se deve à incapacidade do paciente em descrever a dor.

Até recentemente a ER era vista como uma condição incomum em lactentes. Esta impressão pode ser devida ao fato de haver falta de avaliação histológica e confiança apenas nos achados endoscópicos (HYAMS et al., 1988).

A EDA permite a visualização da mucosa com nitidez, no entanto é impossível aferir o quanto o aspecto normal, não é dependente exclusivamente de maior produção salivar, de muco, de mediadores antiinflamatórios locais compensatórios, ou mesmo de mudança de comportamento motor do esôfago, acelerando seu esvaziamento, livrando o órgão rapidamente de refluxo persistente.

Estes mecanismos de defesa podem ser suficientes para manter o aspecto normal da mucosa, mas não para bloquear a sensibilidade do órgão, assim explicando porque indivíduos muito sintomáticos podem apresentar exame endoscópico sem alterações.

O esôfago irritável foi descrito em adultos como sendo um órgão sensível ao ácido e à distensão mecânica (VANTRAPPEN et al., 1987). As informações referentes à dor induzida por refluxo em lactentes ainda são limitadas apesar das teorias para esôfago irritável sensível ao ácido e distensão serem relevantes em lactentes com cólica. Em adultos, o RGE geralmente é sentido como pirose. As estruturas anatômicas responsáveis pela dor foram apenas parcialmente identificadas. Apesar de quimiorreceptores não terem sido ainda identificados na mucosa esofagiana, eles devem existir, uma vez que a perfusão ácida no esôfago causa pirose e mesmo dor torácica na ausência de qualquer anormalidade motora identificável (VANTRAPPEN & JANSSENS, 1990). É possível que as terminações nervosas intra-epiteliais que se estendem dos plexos sub-epiteliais e terminem em

vários níveis entre as células epiteliais constituam estes quimiorreceptores (CHRISTENSEN, 1984).

Neste contexto devem-se considerar três grupos de pacientes sintomáticos: os que apresentam endoscopia normal e que têm aumento no tempo de exposição ao ácido na pH-metria de 24 horas; aqueles com endoscopia e pH-metria normais, porém com alta relação entre sintomas e episódios de refluxo (índice de sintomas), classificados como portadores de esôfago sensível ao ácido (SHI et al., 1995); e finalmente o grupo nos quais todas as investigações objetivas (endoscopia, pH-metria de 24 horas – tempo de exposição ao ácido e, índice de sintomas) não estabelecem uma relação entre o RGE e o sintoma (ACHEM, 1999).

Nesta amostra os sintomas incluíram irritabilidade em 167 pacientes (100%), regurgitação em 160 (95,8%), recusa alimentar em 43 (25,7%), déficit ponderal em 18 (10,8%) e manifestações respiratórias em 5 (3%).

Pouco se sabe sobre as alterações em lactentes com DRGE, onde a duração da exposição pode ser de apenas meses, não anos, e alterações graves não são achadas comumente.

É importante que o diagnóstico de esofagite seja considerado nos lactentes com estas apresentações clínicas com o objetivo de evitar complicações decorrentes de inflamação crônica ou ingestão-calórica insuficiente:

As diferentes classificações utilizadas para a graduação da esofagite de refluxo apresentam algumas vantagens e desvantagens, pois os critérios de avaliação da agressão são controversos. Apesar da classificação de Los Angeles oferecer uma descrição melhor da lesão da mucosa, a variação intra - e inter observador que ocorre durante seu uso ainda é significativa, principalmente entre endoscopistas menos experientes (KUSANO et al., 1999). Estes achados são equivalentes àqueles observados na utilização de classificação que considera alterações leves, como edema, hiperemia e friabilidade da mucosa na definição de esofagite (PANDOLFINO et al., 2002). A graduação endoscópica para a gravidade da esofagite seguindo os critérios de Los Angeles (LUNDELL et al., 1999) ainda não foi avaliada em crianças e eventualmente poderá fornecer definições mais uniformes de gravidade quando aplicada nas esofagites mais graves. Outros achados como a presença de linhas verticais, também se correlacionam com as alterações histológicas em crianças (GUPTA et al., 1997).

Por uma questão de uniformidade, seria interessante que os endoscopistas em uma unidade de endoscopia pediátrica adotassem sempre a mesma classificação, qualquer que seja, uma vez que todas têm seus prós e contras.

Neste estudo foi utilizada a classificação de Tytgat que descreve alterações leves, observadas na esofagite não erosiva (TYTGAT et al., 1990).

Os achados endoscópicos foram classificados como grau I em 66 (39,5%) pacientes, grau II em 4 (2,4%) e, grau III em apenas 1 (0,6%) caso. Os demais 96 (57,5%) apresentaram endoscopia normal.

Os achados de eritema, edema e friabilidade no esôfago distal, são controversos no diagnóstico de esofagite. O grau I foi o mais freqüente do ponto de vista endoscópico (39,5%) e histológico (51,5%). Segundo Hyams (HYAMS, 1988) a concordância entre os diagnósticos endoscópicos e histológicos é pequena e predomina nos graus mais graves, no entanto nesta amostra esta correlação ficou prejudicada pelo fato de haver poucos casos de esofagite grau II ( $n = 4$ ) e grau III ( $n = 1$ ) à endoscopia.

Uma EDA normal, ou ausência de lesões macroscópicas, não exclui a presença de esofagite histológica. A esofagite, será nestes casos restrita a alterações mínimas, e não será grave. Pelo fato de haver uma baixa correlação entre os achados endoscópicos e histológicos, a biópsia é recomendada quando a EDA é realizada, uma vez que pode ser obtida facilmente e sem riscos importantes. O exame microscópico das biópsias esofágicas, pode permitir uma certa graduação das lesões e pode ajudar a definir mais precisamente a intensidade da ER do que a classificação endoscópica. Além disto, o reconhecimento da esofagite eosinofílica e da esofagite de refluxo histológica em crianças com endoscopia normal tem motivado os gastroenterologistas pediátricos a realizar biópsias mesmo na ausência de alterações macroscópicas (ORENSTEIN et al., 1998).

Neste estudo, anormalidades histológicas ocorreram em 79,2% dos 96 pacientes com endoscopia normal. Por outro lado, 11,3% dos casos com alterações na EDA apresentaram histologia normal.

A comparação entre os grupos ( $n = 112$ ) com endoscopia normal e esofagite grau I e os que apresentaram histologia normal e esofagite grau I, demonstrou que entre os 65 pacientes com EDA normal, 69% tinham esofagite grau I à histologia. Em

contrapartida, dos 47 pacientes com esofagite grau I na EDA, 17% não apresentaram alterações histológicas.

Ao analisarem-se os grupos (n = 60) com esofagite grau I e grau II na EDA e compará-los àqueles com esofagite grau I e II à histologia, observou-se que entre os 56 pacientes com EDA grau I, 30,4% apresentaram esofagite grau II à histologia. Em contrapartida, entre os 4 pacientes com esofagite grau II na EDA, 2 apresentaram alterações histológicas grau I.

Portanto, a presença de esofagite grau I na EDA não aumentou a capacidade deste exame em prever a anormalidade histológica, conforme demonstrado anteriormente (BILLER et al., 1983; LEAPE et al. 1981; CHADWICK et al., 1997).

As alterações histológicas utilizadas para o diagnóstico da DRGE correlacionam-se bem com os resultados de outras técnicas de diagnóstico. Embora a controvérsia com respeito à definição exata dos critérios permaneça, é aceito que a hiperplasia da zona basal excedendo a 20% da espessura epitelial, e altura papilar estendendo-se dentro do terço superior do epitélio, é um achado seguro para o diagnóstico histológico da ER.

A correlação direta entre a altura papilar e a porcentagem de hiperplasia da zona basal com alterações na pH-metria de 24 horas já foi demonstrada. Uma porcentagem estatisticamente significativa de aumento da altura papilar ocorreu em pacientes com pH-metria de 24 horas anormal (JOHNSON et al., 1978).

Em crianças, um aumento absoluto e relativo de hiperplasia da zona basal também se correlaciona com a presença de eosinófilos intra-epiteliais e outros critérios para a DRGE tal como a depuração anormal de ácido verificada pela pH-metria de 24 horas (WINTER et al, 1982; BLACK et al., 1990).

Deve ser enfatizado que a avaliação histológica precisa da hiperplasia da zona basal e aumento da altura papilar requer secções adequadamente orientadas em biopsias de espessura satisfatória.

A hiperplasia da zona basal normalmente ocorre 2 a 5 cm da porção distal do esôfago de adultos. A seleção do local e tipo de biopsia (pinçamento x sucção), o método de avaliação (subjetivo x morfométrico de colorações especiais) e as variações nos critérios de diagnóstico tornam difíceis comparações entre os diferentes estudos. As biopsias são obtidas preferencialmente acima dos 5 cm distais dos adultos (JARVIS et al., 1985) ou dos 2 cm distais nos lactentes e crianças

(GROBEN et al., 1987) ou 5 cm acima da posição do EEI determinada por manometria. No estudo inicial de Ismail-Beigi (ISMAIL-BEIGI et al., 1970), as lesões foram observadas em biopsias obtidas 2 cm acima do EEI.

Devido à incerteza na interpretação dos achados histológicos do esôfago distal, as biopsias sempre foram realizadas acima de 2 cm da junção esofagogástrica e neste estudo, apenas os fragmentos que estavam bem orientados mostrando a espessura total do epitélio escamoso foram utilizados pelo patologista.

Weinstein et al., demonstraram evidências histológicas de esofagite em 43 (45%) das 95 biopsias do esôfago distal (últimos 5 cm) de 19 adultos “normais”. No entanto, entre os pacientes “assintomáticos”, 32% tinham história de pirose e vários, resultados anormais no teste de perfusão ácida e manometria. Além disto, nenhum havia realizado pH-metria e portanto não poderiam ser considerados controles “normais” (WEINSTEIN et al., 1975).

O achado isolado de infiltrado eosinofílico, na ausência de outros critérios histológicos deve ser interpretado com cautela. A esofagite eosinofílica tem sido identificada como uma entidade primária idiopática ou associada a alergias alimentares em muitos lactentes e crianças que tem sintomas de DRGE (LIACOURAS et al., 1998). A coleta de biopsia do esôfago proximal e distal pode ajudar na distinção entre esofagite de refluxo e eosinofílica pelo fato de a primeira acometer o esôfago distal acentuadamente. As biopsias de antro e duodeno podem demonstrar infiltrado eosinofílico na última (ORENSTEIN et al., 1998).

Este estudo demonstrou que a EDA apresentou sensibilidade, ou seja a probabilidade de o exame ser positivo em pacientes com esofagite, de 45%. A especificidade definida como a probabilidade do exame ser negativo em indivíduos que não têm esofagite foi de 71%.

Os valores preditivos positivo e negativo foram respectivamente de 89% e 21% e a acurácia foi de 50%. O valor preditivo positivo expressa a probabilidade (pós-teste) de ocorrência de esofagite quando o exame é positivo. O valor preditivo negativo expressa a probabilidade do paciente não ter esofagite quando a endoscopia é normal. A acurácia representa a proporção de exames que apresentou resultado correto.

As razões de verossimilhança para teste positivo e para teste negativo foram respectivamente de 1,59 e 0,77. Estes índices expressam a probabilidade de que

um determinado exame diagnóstico resulte na confirmação da doença quando seu resultado é positivo, ou de modo inverso, no afastamento da doença, quando o resultado é negativo. Em outras palavras, o fator que multiplica a probabilidade pré-teste se o teste for positivo ou negativo.

Estes achados chamam a atenção para as dificuldades no diagnóstico endoscópico de esofagite, especialmente quando não são observadas alterações macroscópicas ou quando são identificadas alterações leves. Portanto, a EDA deve ser complementada pela histologia do esôfago distal na avaliação de lactentes com suspeita de esofagite de refluxo.

Uma questão importante é: qual é a importância da esofagite não erosiva? Qual é o risco de um lactente com alterações histológicas mínimas, ou infiltrado intra-epitelial de eosinófilos e neutrófilos, apresentar complicações no longo prazo? Esta questão é muito difícil, se não impossível, de ser respondida. Haveria necessidade de acompanhamento prolongado, com controle endoscópico em pacientes tratados e não tratados, além de controles normais. A relevância clínica da esofagite mínima não está clara e a resposta para a pergunta se o tratamento seria diferente na ausência ou presença de esofagite microscópica não está bem definida.



## **6. CONCLUSÕES**

## **6. CONCLUSÕES**

1 - A EDA não se correlaciona com a histologia na esofagite de refluxo em lactentes.

2 - A EDA não deve ser realizada sem a histologia por biopsia, em especial quando revela exame normal e na esofagite grau I (não erosiva).



## REFERÊNCIAS

- ACHEM, S.R. Endoscopy-Negative Gastroesophageal Reflux Disease. The Hypersensitive Esophagus. **Gastroenterol Clinics North Am**, v. 28, n. 4, p. 893-904, jan. 1999.
- AHRENS, P. et al. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): a useful marker of silent aspiration in children. **Pediatr Pulmonol**, v. 28, n. 2, p. 83-8, aug. 1999.
- AILWIN, J.A. The physiological basis of reflux esophagitis in sliding hiatal diaphragmatic hernia. **Thorax**, v. 8, p. 38-45, 1953.
- ARMSTRONG, D. et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. **Gastroenterology**, v. 111, p. 85-92, 1996.
- ASHCRAFT K.W. et al. Early recognition and aggressive treatment of gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia. **J Pediatr Surg**, v. 12, n. 3, p. 317-21, jun. 1977.
- BALLISTRERI, W.F.; FARELL, M.K. Gastroesophageal Reflux in infants. **N Engl J Med**, v. 309, p. 790-791, 1983.
- BAUER, M.L.; LYRENE, R.K. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. **Pediatr Pulmonol**, v. 28, n. 2, p. 94-100, aug. 1999.
- BEHAR, J.; SHEAHAN, D. Histologic abnormalities in reflux esophagitis. **Arch Pathol.**, v. 99, n. 7, p. 387-391, jul. 1975.
- BEREZIN, S. et al. Gastroesophageal reflux associated with nemaline myopathy of infancy. **Pediatrics**, v. 81, n. 1, p. 111-115, jan. 1988.
- BILLARD . Maladies des enfants nouveau-nés. Paris 1828. *apud* VANDENPLAS, Y.; HEYMANS, H. Development of the upper gastrointestinal tract. In: VANDENPLAS, Y., (ed.). **Oesophageal pH Monitoring for Gastro-oesophageal Reflux in Infants and Children**. Chichester, England: J Wiley & Sons, 1992; p. 3-26.
- BILLER, J.A. et al. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? **J Pediatr**, v. 103, n. 2, p. 215-218, aug. 1983.
- BLACK, D.D. et al. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. **Gastroenterology**, v. 98, n. 6, p. 1408-1414, jun. 1990.
- BOIX-OCHOA, J. The physiologic approach to the management of gastric esophageal reflux. **J Pediatr Surg**, v. 21, n. 12, p. 1032-1039, dec. 1986.
- BOIX-OCHOA, J.; CANALS, J. Maturation of the lower esophagus. **J Pediatr Surg**, v. 11, p. 749-756, 1976.

BOYLE, J.T. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 18, n. 2, p. 315-337, jun. 1989.

BREEN, K.J.; WELAN, G. The diagnosis of reflux oesophagitis: an evaluation of five investigative procedures. **Aust NZ J Surg**, v. 49, p. 156, 1978.

BYRNE, W.J. et al. A diagnostic approach to vomiting in severely retarded patients. **Am J Dis Child**, v. 137, n. 3, p. 259-262, mar. 1983.

CADMAN, D.; RICHARDS, J.; FELDMAN, W. Gastro-esophageal reflux in severely retarded children. **Dev Med Child Neurol**, v. 20, n. 1, p. 95-98, feb. 1978.

CARRÉ, I.J. The natural history of the partial thoracic stomach ("hiatal hernia") in children. **Arch Dis Child**, v. 34, p. 344-353, aug. 1959.

CARRÉ IJ. A historical review of the clinical consequences of hiatal hernia (partial thoracic stomach) and gastroesophageal reflux. In : GELLIS, S. **Gastroesophageal Reflux: Report of the 76<sup>th</sup> Ross Conference on Pediatric Research**. Columbus, OH: Ross Laboratories, 1979; p.1-12.

CHADWICK, L.M. et al. Clinical and endoscopic predictors of histological esophagitis in infants. **J Paediatr Child Health**, v. 33, p. 388-393, 1997.

CHRISTENSEN, J. Origin of sensation in the esophagus. **Am J Physiol**, v. 246, n. 3, p. 221-225, mar. 1984.

COLLETTI, R.B.; CHRISTIE, D.L.; ORENSTEIN, S.R. Indications for Pediatric Oesophageal pH Monitoring - Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology (NASPGN). **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 21, p. 253-262, 1995.

CUCCHIARA, S. et al. Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. **J Pediatr**, v. 108, n. 6, p. 907-910, jun. 1986.

CUCCHIARA, S. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux and distal esophageal motility in children with gastroesophageal reflux disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 7, n. 6, p. 830-836, nov./dec. 1988.

DELLERT, S.F. et al. Feeding resistance and gastroesophageal reflux in infancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 17, n. 1, p. 66-71, jul. 1993.

DENT, J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. **Gastroenterology**, v. 71, n. 2, p. 263-267, aug. 1976.

DENT, J. et al. The mechanism of gastroesophageal reflux in children. **Aust J Paediatr**, v. 17, p. 125, 1981.

DODDS, W.J. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. **N Engl J Med**, v. 307, p. 1547-1552, 1982.

DODDS, W.J.; STEF, J.J.; HOGAN, W.J. Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry. **Gastroenterology**, v. 70, n. 1, p. 117-123, jan. 1976.

DUTTA, S.K. et al. Modulation of salivary secretion by acid infusion in the distal esophagus in humans. **Gastroenterology**, v. 103, n. 6, p. 1833-1841, dec. 1992.

FELDMAN, M.; BARNETT, C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported heartburn. **Gastroenterology**, v. 108, p. 125-13, 1995.

FINK, S.M. et al. Reassessment of esophageal histology in normal subjects: a comparison of suction and endoscopic techniques. **J Clin Gastroenterol**, v. 5, n. 2, p. 177-183, apr. 1983.

FLORA-FILHO, R.; CÂMARA-LOPES, L.H.; ZILBERSTEIN, B. Critérios histológicos de esofagite na doença do refluxo gastroesofágico. Reavaliação da sensibilidade da pH-metria esofágica de 24 horas. **Arq Gastroenterol**, v. 37, n. 4, p. 197-202, 2000.

FRIERSON, H.F. Jr. Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 19, n. 3, p. 631-644, sep. 1990.

FONKALSRUD, E.W. Gastroesophageal fundoplication for reflux following repair of esophageal atresia. Experience with nine patients. **Arch Surg**, v. 114, n. 1, p. 48-51, jan. 1979.

GEBOES, K. et al. Lymphocytes and Langerhans cells in the human oesophageal epithelium. **Virchows Arch Pathol Anat Histopathol**, v. 401, n. 1, p. 45-55, 1983.

GEBOES, K. et al. Vascular changes in the esophageal mucosa. An early histologic sign of esophagitis. **Gastrointest Endosc**, v. 26, n. 2, p. 29-32, may. 1980.

GILGER, M.A. et al. Indications for Pediatric Esophageal Manometry: A Medical Position Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 24, p. 616-618, 1997.

GOLDMAN, H.; ANTONIOLI, D.A. Mucosal biopsy of the esophagus, stomach, and proximal duodenum. **Hum Pathol**, v. 13, n. 5, p. 423-448, may. 1982.

GROBEN, P.A. et al. Gastroesophageal reflux and esophagitis in infants and children. **Perspect Pediatr Pathol**, v. 11, p. 124-151, 1987.

GUO, W. et al. Relationship of esophageal anastomotic tension to the development of gastroesophageal reflux. **J Pediatr Surg**, v. 32, n. 9, p. 1337-1140, sep. 1997.

GUPTA, S.K. et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? **Gastrointest Endosc**, v. 45, n. 6, p. 485-489, jun. 1997.

HARMON, J.W.; JOHNSON, L.F.; MAYDONOVITCH, C.L. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. **Dig Dis Sci**, v. 26, n. 1, p. 65-72, jan. 1981.

HEADING, R.C. Epidemiology of oesophageal reflux disease. **Scand J Gastroenterol Suppl**, v. 168, p. 33-37, 1989.

HELM, J.F.; DODDS, W.J.; HOGAN, W.J. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v. 93, n. 6, p. 1393-1397, dec. 1987.

HELM, J.F.; DODDS, W.J.; RIEDEL, D.R. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. **Gastroenterology**, v. 85, p. 607-612, 1983.

HERBST, J.J. et al. The lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux in children. **J Clin Gastroenterol**, v. 1, n. 2, p. 119-123, jun. 1979.

HILLEMEIER, A.C. et al. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. **Gastroenterology**, v. 84, n. 4, p. 741-746, apr. 1983.

HILLEMEIER, A.C. et al. Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. **J Pediatr**, v. 98, n. 2, p. 190-193, feb. 1981.

HOPWOOD, D.; LOGAN, K.R.; BOUCHIER, I.A.D. The electron microscopy of normal human esophageal epithelium. **Virchows Arch Cell Pathol**, v. 26, p. 345, 1978.

HYAMS, J.S.; RICCI, A. JR.; LEICHTNER, A.M. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 7, n. 1, p. 52-56, jan./feb. 1988.

ISMAIL-BEIGI, F.; HORTON, P.F.; POPE, C.E. Histologic consequences of gastric reflux in man. **Gastroenterology**, v. 58, p. 163, 1970.

ISMAIL-BEIGI, F.; POPE 2nd, C.E. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. **Gastroenterology**, v. 66, n. 6, p. 1109-1113, jun. 1974.

JARVIS, L.R.; DENT, J.; WHITEHEAD, R. Morphometric assessment of reflux esophagitis in fiberoptic biopsy specimens. **J Clin Pathol**, v. 38, p. 44-48, 1985.

JOHNSON, L.F.; DE MEESTER, T.R.; HAGGITT, R.C. Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. A quantitative study. **Am J Dig Dis**, v. 23, n. 6, p. 498-509, jun. 1978.

JOHNSON, F. et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 22, n. 6, p714-718, aug. 1987.

KENIGSBERG, K. et al. A unique device to measure lower esophageal sphincter pressure in unsedated infants. **J Pediatr Surg**, v. 16, n. 3, p. 370-373, jun. 1981.

KNUFF, T.E. et al. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux: an evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. **Dig Dis Sci**, v. 29, p. 194-201, 1984.

KUSANO, M. et al. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. **Gastrointestinal Endosc.** v. 49, n. 6, p.700-704. , jun. 1999.

LEAPE, L.L.; BAHN, I., RAMENOFKY, M.L. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. **J Pediatr Surg**, v. 16, p. 379-384, 1981.

LIACOURAS, C.A. et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: Successful treatment with oral corticosteroids. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 26, p. 380-385, 1988.

LITTLE, F.B., et al. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 94, n. 5 pt 1, p. 516-519, sep./oct. 1985.

LIVSTONE, E.M.; SHEAHAN, D.G.; BEHAR, J. Studies of esophageal epithelial cell proliferation in patients with reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v. 73, n. 6, p. 1315-1319, dec. 1977.

LUNDELL, L.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. **Gut**, v. 45, n. 2, p. 172-180, aug. 1999.

MADER, A.M.A. et al. Esofagite de refluxo em crianças: estudo histológico e morfométrico. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n. 2, p. 126-131, 2002.

MARINO, W.D.; JAIN, N.K.; PITCHUMONI, C.S. Induction of lower esophageal sphincter (LES) dysfunction during use of the negative pressure body ventilator. **Am J Gastroenterol**, v. 83, n. 12, p. 1376-80, dec. 1988.

MILLER, L.S. Endoscopy of the Esophagus. In: CASTELL DO (ed.). **The Esophagus**. New York, USA: Little, Brown and Company, 1995. p. 93-132.

MILLER, G.; SAVARY, M.; MONNIER, P. Norwendige Diagnostik: Endoskopie. In: BLUM, A.L.; SIEWERT, J.R. **Reflux-therapie**. Berlin: Springer-Verlag, 1981. p. 336-354.

MILOCCO C. et al. Sonography versus continuous 24 hours oesophageal pH-monitoring in the diagnosis of infant gastroesophageal reflux. **Pediatr Med Chir**, v.19, n.4, p.245-6, jul./aug.1997.



MORROW, D.; PASSARO, E.R. Jr. Alkaline reflux esophagitis after total gastrectomy. **Am J Surg**, v. 132, n. 2, p. 287-291, aug. 1976.

NAIK, D.R.; MOORE, D.J. Ultrasound diagnosis of gastro-oesophageal reflux. **Arch Dis Child**, v. 59, p. 366-379, 1984.

NAKAZATO Y, LANDING BH, WELLS TR. Abnormal Auerbach plexus in the esophagus and stomach of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **J Pediatr Surg**, v. 21, n. 10, p. 831-837, oct. 1986.

NELSON, S.P. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, n. 2, p. 150-154, feb. 2000.

OLLYO JB, et al. Savary's new endoscopic grading of reflux oesophagitis: a simple, reproducible, logical, complete and useful classification. **Gastroenterology**, v. 98, p. A100, 1990.

OMARI, T.I. et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in healthy premature infants. **J Pediatr**, v. 133, n. 5, p. 650-654, nov. 1998.

ORENSTEIN, S.R. Gastroesophageal Reflux. **Curr Probl Pediatr**, v. 21, n. 5, p. 193-241, may./jun. 1991.

ORENSTEIN, S.R. Controversies in Pediatric Gastroesophageal Reflux. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 14, p. 338-348, 1992.

ORENSTEIN, S.R. Gastroesophageal Reflux. In: HYMAN, P., (ed.). **Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders**. New York, USA: Academic Professional Information Services, Inc., 1994. p. 55-88.

ORENSTEIN, S.R. et al. Regurgitant reflux, versus non-regurgitant reflux, is preceded by rectus abdominis contraction in infants. **Neurogastroenterol Motil**, v. 6, p. 271-277, 1994.

ORENSTEIN, S.R.; IZADNIA, F.; KHAN, S. Gastroesophageal Reflux Disease in Children. **Gastroenterol Clinics North Am**, v. 28, n. 4, p. 947-969, dec. 1999.

ORENSTEIN, S.R.; KLEIN, H.A.; ROSENTHAL, M.S. Scintigraphic images for quantifying pediatric gastroesophageal reflux: a study of simultaneous scintigraphy and pH probe using multiplexed data and acid feedings. **J Nucl Med**, v. 34, p. 1228-1234, 1993.

ORENSTEIN, S.R. et al. The spectrum of eosinophilic esophagitis in children. **Gastroenterology**, v. 114, p. A 248, 1998.

ORENSTEIN, S.R.; ORENSTEIN, D.M.; WHITINGTON, P.F. Gastroesophageal reflux causing stridor. **Chest**, v. 84, n. 3, p. 301-302, sep. 1983.

PANDOLFINO, J.E.; VAKIL, N.B.; KAHRILAS, P.J. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. **Gastrointestinal Endosc.** v.56, n.5, p. 639-43, nov. 2002.

PEETERS, S.; VANDENPLAS, Y. Sex ratio of gastroesophageal reflux in infancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 13, n. 3, p. 314, oct. 1991.

POPE, C.E. Mucosal response to esophageal motor disorders. **Arch Intern Med**, v. 136, p. 549-554, 1976.

RUDOLPH, C.D. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 32, suppl 2, p. 1-31, 2001.

SACRE, L.; VANDENPLAS, Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 9, n. 1, p. 28-33, jul. 1989.

SAFAIE-SHIRAZI, S.; DENBESTEN, L.; ZIKE, W.L. Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. **Gastroenterology**, v. 68, n. 4 Pt 1, p. 728-733, apr. 1975.

SALO, J.A.; LEHTO, V.P.; KIVILAAKSO, E. Morphological alterations in experimental esophagitis. Light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study. **Dig Dis Sci**, v. 28, n. 5, p. 440-448, may. 1983.

SAVARY, M.; MILLER, G. **L'oesophage: manuel et atlas d'endoscopie**. Soleure, Switzerland: Editions Gassmann, 1977 (English edition 1978).

SEEFELD, U. et al. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. **Am J Dig Dis**, v. 22, n. 11, p. 956-964, nov. 1977.

SHEPHERD, R.W. et al. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. **Clin Pediatr** (Phila), v. 26, n. 2, p. 55-60, feb. 1987.

SHI, G. et al. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. **Gut**, v. 37, p. 457-464, 1995.

SHUB, M.D. et al. Esophagitis: a frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. **J Pediatr**, v. 107, n. 6, p. 881-884, dec. 1985.

SLOAN, S.; RADEMAKER, A.W.; KAHRILAS, P.J. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? **Ann Intern Med**, v. 117, n. 12, p. 977-982, dec. 1992.

SONDHEIMER, J.M. Clearance of spontaneous gastroesophageal reflux in awake and sleeping infants. **Gastroenterology**, v. 97, n. 4, p. 821-826, oct. 1989.

SONDHEIMER, J.M. Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. **Pediatr Clin North Am**, v. 35, n. 1, p. 103-116, feb. 1988.

SONDHEIMER, J.M.; MORRIS, B.A. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. **J Pediatr**, v. 94, n. 5, p. 710-714, may. 1979.

SONNENBERG, A. et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v. 83, n. 4, p. 889-895, oct. 1982.

STACHER, G.; WEISS, W. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 156 (suppl), p. 21-24, 1989.

SUTPHEN, J.L.; DILLARD, V.L. Effect of feeding volume on early postcibal gastroesophageal reflux in infants. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 7, n. 2, p. 185-188, apr. 1988.

SUTPHEN, J.L.; DILLARD, V.L. Effects of maturation and gastric acidity on gastroesophageal reflux in infants. **Am J Dis Child**, v. 140, n. 10, p. 1062-1064, oct. 1986.

TREEM, W.R.; DAVIS, P.M.; HYAMS, J.S. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 30, n. 7, p. 435-440, jul. 1991.

TORRES, A. et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. **Ann Intern Med**, v. 116, n. 7, p. 540-543, apr. 1992.

TYTGAT, G.N.J.; NIO C.V.; SCHOTBORGH, R.H. Reflux esophagitis. **Scand J Gastroenterol**, v. 25, Suppl 175, p. 1-12, 1990.

VANDENPLAS, Y. Reflux Esophagitis: Biopsy or Not? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 22, n. 3, p. 326-327, apr. 1996.

VANDENPLAS, Y. et al. Reflux Esophagitis in Infants and Children: A Report from the Working Group on Gastroesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 18, n. 4, p. 413-422, may. 1994.

VANDENPLAS, Y. et al. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 9, n. 1, p. 34-39, jul. 1989.

VANDENPLAS, Y. et al. A Standardized Protocol for the Methodology of Esophageal pH Monitoring and Interpretation of the Data for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux - Working Group of the European Society of Paediatric Gastroenterology and

Nutrition (ESPGAN). **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 14, n. 4, p. 467-471, may. 1992.

VANDENPLAS, Y. et al. Gastroesophageal Reflux, as Measured By 24-Hour pH Monitoring, in 509 Healthy Infants Screened for Risk of Sudden Infant Death Syndrome. **Pediatrics**, v. 88, p. 834-840, 1991.

VANDENPLAS, Y.; HEYMANS, H. Development of the upper gastrointestinal tract. In: VANDENPLAS, Y., (ed.). **Oesophageal pH Monitoring for Gastro-oesophageal Reflux in Infants and Children**. Chichester, England: J Wiley & Sons, 1992; p. 3-26.

VANDENPLAS, Y.; SACRÉ-SMITS, L. Continuous 24-Hour Esophageal pH Monitoring in 285 Asymptomatic Infants 0-15 Months Old. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 6, n. 2, p. 220-224, mar. / apr.1987.

VANTRAPPEN, G.; JANSSENS, J. Recent studies of the pathophysiology and diagnosis of esophageal symptoms. **Scand J Gastroenterol**, v. 175 (suppl), p. 34-41, 1990.

VANTRAPPEN, G.; JANSSENS, J.; GHILLEBERT, G. The irritable oesophagus - a frequent cause of angina-like pain. **Lancet**, v. 1, n. 8544, p. 1232-1234, may. 1987.

WEINSTEIN, W.M.; BOGOCH, E.R.; BOWES, K.L. The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. **Gastroenterology**, v.68, n. 1, p. 40-4, jan. 1975.

WERLIN, S.L. et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. **J Pediatr**, v. 97, n. 2, p. 244-249, 1980.

WIENBECK, M.; BARNET, J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. **Scand J Gastroenterol**, v. 24, p. 7-13, 1989.

WINTER, H.S. et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. **Gastroenterology**, v. 83, n. 4, p. 818-823, oct. 1982.



## APÊNDICE 1

Planilha com dados de distribuição dos pacientes por idade, sexo, sintomas, achados endoscópicos e histológicos.

PACIENTE	IDADE/Dias	SEXO	SINTOMAS	EDA	HISTOLOGIA
1	131	M	1,2,3	normal	grau 1
2	362	M	1,2,3,4	normal	grau 1
3	289	M	1,2,3	normal	normal
4	81	F	1,2	normal	normal
5	112	F	1,2	grau 1	normal
6	45	M	1,2	grau 1	normal
7	238	F	1,2	normal	grau 3
8	66	F	1,2	grau 1	grau 1
9	269	F	1,2,3	normal	normal
10	359	F	1,2	normal	grau 1
11	343	F	2,3	grau 1	grau 1
12	334	M	1,2,3	normal	normal
13	254	M	1,2	grau 1	normal
14	334	F	1,2	grau 1	grau 1
15	72	F	1,2,3	grau 1	grau 1
16	162	M	1,2	grau 1	grau 1
17	120	F	1,2	grau 1	grau 1
18	75	M	1,2	normal	grau 1
19	341	M	1,2	grau 1	normal
20	203	F	1,2	normal	normal
21	135	M	1,2,4	grau 1	grau 1
22	202	F	1,2	normal	grau 1
23	91	F	1,2	grau 1	grau 1
24	286	F	1,2,3,4	grau 1	grau 1
25	90	F	1,2	normal	grau 1
26	47	M	1,2	normal	normal
27	172	M	1,2	normal	grau 1
28	206	M	1,2,3,4	grau 1	grau 1
29	83	M	2,3	grau 1	grau 1
30	162	F	1,2	grau 1	grau 2
31	97	F	1,2	normal	grau 1
32	85	M	1,2,3	normal	grau 1
33	127	M	1,2	grau 1	grau 1
34	92	M	1,2	grau 1	grau 1
35	337	F	1,2,3,4	grau 1	grau 3
36	286	M	1,2	grau 1	grau 2
37	200	F	1,2	grau 1	grau 1
38	105	F	1,2	normal	grau 1
39	253	F	1,2	normal	grau 2
40	308	F	1,2,4	grau 1	grau 2
41	361	M	1,2	normal	grau 1
42	172	F	1,2,3	normal	grau 1
43	138	M	1,2	grau 1	grau 1
44	287	M	1,2	grau 1	grau 1
45	141	F	1,2	normal	normal
46	177	M	1,2	normal	grau 1
47	351	F	1,2,3,4	grau 1	grau 2
48	151	F	1,2	normal	grau 2
49	314	M	2,3,5	normal	grau 1
50	229	F	1,2	normal	normal
51	50	F	1,2	normal	normal
52	119	F	1,2	grau 1	normal
53	112	F	1,2,3	grau 1	grau 1

54	169	M	1,2	grau 1	grau 2
55	163	F	1,2	grau 1	grau 2
56	262	M	1,2	normal	grau 1
57	99	F	1,2,3	grau 1	grau 2
58	44	F	1,2	grau 1	normal
59	112	F	1,2	normal	grau 2
60	299	F	1,2	normal	normal
61	258	F	1,2,3	normal	normal
62	353	F	1,2	normal	grau 1
63	110	M	1,2	grau 1	normal
64	196	M	1,2	normal	grau 1
65	107	F	1,2,3	grau 1	grau 2
66	266	M	1,2	normal	grau 2
67	58	F	1,2	grau 1	grau 1
68	169	F	1,2	grau 1	grau 2
69	287	F	1,2,5	normal	grau 1
70	138	M	1,2	normal	grau 1
71	188	F	1,2	grau 1	grau 1
72	38	F	1,2	grau 1	grau 2
73	225	M	1,2,3	normal	grau 3
74	200	F	1,2,3	normal	grau 1
75	228	M	1,2,5	normal	grau 2
76	92	M	1,2,3	normal	normal
77	120	M	1,2	normal	grau 2
78	244	F	1,2,3	normal	grau 2
79	81	M	1,2,3	grau 2	grau 2
80	140	M	1,2	normal	grau 1
81	282	M	1,2	grau 3	grau 3
82	98	M	1,2	normal	grau 1
83	138	F	1,2,3	normal	grau 2
84	164	F	1,2,4	normal	grau 2
85	196	F	1,2	normal	grau 1
86	49	F	1,2	normal	grau 2
87	121	M	1,2	normal	grau 1
88	265	F	1,2	normal	grau 2
89	149	M	1,2,3,5	normal	grau 2
90	146	M	1,2,3	normal	grau 2
91	103	F	1,2	normal	normal
92	77	F	1,2	normal	normal
93	274	F	1,2	grau 1	grau 1
94	202	M	1,2	normal	grau 2
95	257	M	1,2	normal	grau 2
96	338	M	1,2,3,4	normal	grau 2
97	103	F	1,2	grau 1	grau 2
98	125	M	1,2	normal	grau 2
99	115	M	1,2	normal	grau 2
100	190	M	1,2,3	normal	grau 3
101	294	M	1,2	normal	grau 2
102	153	M	1,2	normal	normal
103	191	F	1,2,3,4	grau 1	grau 2
104	330	F	1,2,4	grau 2	grau 2
105	312	M	1,2	normal	grau 2
106	117	M	1,2	normal	grau 1
107	196	M	1,2	grau 1	grau 1
108	181	M	1,2	grau 1	grau 1
109	364	F	2,3	normal	grau 1
110	141	M	1,2	normal	grau 1
111	110	M	1,2	grau 2	grau 1
112	74	M	1,2	normal	grau 1

113	164	F	1,2,3	normal	grau 1
114	91	F	1,2	normal	grau 1
115	127	M	1,2	grau 1	grau 2
116	295	F	1,2	normal	grau 2
117	345	F	1,2	normal	grau 1
118	94	F	1,2	normal	normal
119	135	M	1,2	normal	grau 2
120	225	F	1,2,3,4	normal	normal
121	102	F	1,2	grau 1	grau 1
122	129	F	1,2	normal	grau 1
123	209	M	1,2	normal	grau 1
124	51	M	1,2	grau 1	grau 2
125	224	F	1,2,3	normal	grau 1
126	148	M	1,2	grau 1	grau 1
127	103	M	1,2,3	grau 1	grau 1
128	120	M	1,2	grau 1	grau 2
129	348	M	1,2	normal	grau 2
130	130	F	1,2,4	grau 1	grau 1
131	149	M	1,2	normal	grau 1
132	100	M	1,2	normal	grau 1
133	183	M	1,2	grau 1	grau 2
134	276	M	1,2	grau 1	grau 3
135	304	M	1,2	grau 1	grau 1
136	339	M	1,2	normal	grau 3
137	143	F	1,2,3	normal	grau 1
138	218	M	1,2	normal	grau 1
139	206	M	1,2	grau 1	grau 1
140	251	F	2,3	normal	normal
141	246	M	1,2	normal	grau 2
142	238	M	1,2	grau 1	grau 1
143	274	M	1,2	normal	normal
144	335	M	1,2	normal	grau 1
145	357	M	1,2,3,4	normal	grau 3
146	143	M	1,2,3	grau 1	normal
147	247	M	1,2	normal	grau 2
148	318	F	1,2,3	grau 2	grau 1
149	147	M	1,2	grau 1	grau 1
150	270	F	1,2	grau 1	grau 2
151	121	M	1,2	normal	grau 1
152	305	F	2,4	grau 1	grau 1
153	89	F	1,2,3	normal	grau 1
154	156	M	1,2	grau 1	grau 1
155	137	M	1,2	grau 1	grau 1
156	108	M	1,2	grau 1	grau 1
157	74	M	1,2,3,4	grau 1	grau 1
158	47	M	1,2	normal	normal
159	121	F	1,2	normal	grau 2
160	177	M	1,2	grau 1	grau 1
161	338	F	2,3,4	grau 1	grau 1
162	278	M	1,2	normal	grau 1
163	332	F	1,2,3	normal	grau 1
164	279	F	1,2,4	normal	grau 1
165	158	F	1,2	grau 1	grau 1
166	255	F	1,2	grau 1	grau 1
167	331	M	1,2	normal	grau 1

Legenda para sintomas: 1. Regurgitação; 2. Irritabilidade; 3. Recusa alimentar; 4. déficit ponderal; 5. sintomas respiratórios.



**APÊNDICE 2**

Formulário de coleta de dados -

**I - Identificação:**

Nome:

Sexo:

Registro:

Data de nascimento:

Data do exame:

Procedência:

Médico Solicitante:

Categoria:

**II – Exame:**

( ) Diagnóstico ( ) Terapêutico

Sintomas:

Tempo de evolução:

Medicamentos em uso:

Laudo da EDA:

Teste de urease: ( ) positivo ( ) negativo

Laudo da Histologia:

Exames realizados: ( ) radiografia EED

( ) pH-metria

( ) cintilografia

( ) ultra-sonografia abdominal

( ) outros:

Laudos:

Examinador: